

UTILIZAÇÃO DE PRÓPOLIS PARA LEITÕES DESMAMADOS

(Use of propolis for weaned piglets)

Larissa Marques HIGANO^{1*}; Charles KIEFER²; Camilla Mendonça SILVA³

¹Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Av. Sen. Filinto Müller, 2443. Pioneiros, Campo Grande, MS. CEP: 79.070-900; ²Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (UFMS);

³Pesquisadora PNP/CAPE (UFS). *E-mail: camillamsazoo@gmail.com

RESUMO

Antimicrobianos como melhoradores de desempenho têm seu uso cada vez mais restrito em dietas de animais, consequência de uma maior preocupação com a segurança e qualidade dos alimentos, estimulando cada vez mais a busca por aditivos alternativos naturais. Desta forma, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a eficiência da própolis como substituto dos antibióticos convencionais utilizados como promotores de crescimento no desempenho de leitões desmamados. Ainda que a expectativa seja de que a própolis, a exemplo dos antimicrobianos sintéticos, apresente ação aos microrganismos patogênicos em leitões desmamados, estudos mais aprofundados devem ser realizados, de forma a estabelecer parâmetros terapêuticos mínimos. Além disso, os diferentes tipos de própolis devem ser padronizados a fim de permitir composição química mínima, principalmente em relação as propriedades farmacológicas. A literatura tem demonstrado efeitos benéficos na inclusão de própolis em diversas espécies de animais de interesse zootécnico, porém com resultados divergentes, principalmente em função do ambiente de desafio sanitário impostos aos animais estudados.

Palavras-chave: Antimicrobianos, leitões, própolis

ABSTRACT

The inclusion of antimicrobial performance enhancers in animal diets has been progressively restricted, result of a greater concern for the safety and quality of the food, increasingly stimulating the search for natural alternative additives. Thus, this study was aimed at conducting a literature review of the propolis efficiency as a substitute for conventional antibiotics used as growth promoters in the performance of weaned piglets. Although it is expected that propolis, such as antibiotics, influences pathogenic microorganisms in weaned piglets, more detailed studies should be carried out to establish minimum therapeutic parameters. In addition, the different types of propolis should be standardized, to allow a minimum standard chemical composition. The literature has demonstrated beneficial effects with the use of propolis in animal production, however, the results are divergent, mainly due to the environment of health challenge imposed on the animals studied.

Key words: Antimicrobials, piglets, propolis.

INTRODUÇÃO

Dentro do processo de produção suinícola a adoção do desmame precoce possibilita que as matrizes iniciem um novo ciclo reprodutivo o mais breve possível, e dessa forma,

produzam um maior número de leitões/parto/ano (MARTINS *et al.*, 2018), porém este manejo pode refletir em severos problemas no trato gastrointestinal (TGI) dos leitões, uma vez que esses animais apresentam imaturidade do sistema digestivo nesta fase, e como consequência, pode haver redução na digestibilidade dos nutrientes da dieta, que por não serem digeridos podem servir de substrato para as bactérias patogênicas, acarretando no aumento na população desses microrganismos no trato gastrointestinal dos animais, favorecendo a ocorrência de diarreias. Além dos problemas nutricionais, fatores ambientais estressantes e as respostas imunológicas multiplicam os problemas pós-desmame (DE AGELIS *et al.*, 2006; SANTOS *et al.*, 2006; SCANDOLERA *et al.*, 2008).

Nesse sentido tem se utilizado antimicrobianos como promotores de crescimento na dieta de suínos recém-desmamados, com o intuito de eliminar ou controlar microrganismos que possam comprometer o adequado desempenho animal, e possibilitar a melhora no aproveitamento dos nutrientes da dieta (XIONG *et al.*, 2018). Apesar dos efeitos benéficos sobre o desempenho de suínos, a inclusão desses aditivos melhoradores de desempenho tem sido restringida progressivamente em diversos países (BARTON, 2014), a restrição ao seu uso se deve ao fato dessas substâncias quando utilizadas desconsiderando a dose e frequência ideal, podem selecionar bactérias resistentes ou induzirem a mutação, favorecendo o desenvolvimento de resistência bacteriana cruzada (EYNG *et al.*, 2014), sendo capaz de transferir sua resistência à agentes patogênicos tanto para os animais quanto para humanos (NADIMPALLI *et al.*, 2018).

Portanto é crescente a demanda por matérias primas de origem natural como timol, carvacrol, cumarina, óleos essenciais e flavonoides, que sejam capazes de substituir eficientemente os antimicrobianos, mantendo os índices de produtividade condizentes e garantindo a qualidade e segurança do produto final (NARANJO e GONZALES, 2014). Nesse sentido, dentre os produtos ricos em flavonoides pode-se citar a própolis como um produto proveniente da atividade apícola com grande diversidade de propriedades funcionais como, antimicrobiana, antiviral, anti-infecciosa, antifúngica, imunoestimulante e antioxidante. Dessa forma, a própolis se apresenta como alternativa no controle de processos infecciosos, demonstrando eficiente atividade bactericida e bacteriostática em relação a diversos gêneros de bactérias Gram positivas e Gram negativas (SFORCIN e BANKOVA, 2011).

Com base no exposto, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a eficiência da própolis como substituto dos antibióticos convencionais utilizados como promotores de crescimento no desempenho de leitões desmamados.

DESENVOLVIMENTO

Antimicrobianos na suinocultura

Tradicionalmente a suinocultura utiliza antimicrobianos como promotores de crescimento, pois estes fármacos promovem ação reguladora na microflora intestinal proporcionando melhores condições de digestão e absorção dos nutrientes, melhorando o desenvolvimento do animal e reduzindo a mortalidade (THACKER, 2013). Entretanto, o uso indiscriminado para o controle de enfermidades entéricas tem levado ao desenvolvimento de

resistência principalmente em cepas bacterianas de *Escherichia coli*, principais agentes causadores de enterite em leitões, sendo uma infecção de difícil controle em função da alta capacidade do agente em desenvolver e disseminar mecanismos de resistência a antimicrobianos (RAMOS *et al.*, 2016), como observado nos estudos realizados por Drummond e Perecmanis (2013), que verificaram cepas de *Escherichia coli* isoladas de amostras fecais de leitões com alto nível de resistência aos antimicrobianos lincomicina e sulfonamidas, com 100% e 74,8%, respectivamente.

Na literatura são limitadas as informações sobre quais antimicrobianos são mais adotados na suinocultura. Estimativas do levantamento bibliográfico realizado por Apley *et al.* (2012), indicam que nos EUA os antimicrobianos clorotetraciclina e tilosina são largamente utilizadas como promotores de crescimento em relação ao uso terapêutico. Em decorrência do uso indiscriminado e constante de antibióticos na produção intensiva de suínos, principalmente promotores de crescimento, atualmente tem se demonstrado uma forte resistência ao seu uso, sobretudo devido à possibilidade de cepas bacterianas se tornarem resistentes aos antibióticos utilizados e uma parcela considerável da flora normal do trato gastrointestinal dos animais ser reduzida ou até mesmo eliminada (NADIMPALLI *et al.*, 2018).

Dentro deste contexto, na tentativa de minimizar o risco do uso de antibióticos, torna-se interessante a possibilidade da utilização de produtos naturais com reconhecida atividade antimicrobiana, como a própolis (FRANCO *et al.*, 2007). Entre as substâncias presentes na própolis, os flavonoides são os principais responsáveis pelas ações antimicrobianas (NARANJO e GONZALEZ, 2014).

Origem e composição da própolis

O termo própolis é derivado do grego “pro” que significa defesa e “polis” que significa cidade, defesa da cidade – colmeia (SARIÇOBAN e YERLIKAYA, 2016). É uma substância elaborada pelas abelhas a partir da coleta de resinas de plantas, utilizando mandíbulas e patas, ao coletarem a própolis acabam adicionando à resina original algumas substâncias, como saliva e cera. A resina é retirada aos pedaços com as mandíbulas e é manuseada com o primeiro par de patas e depois depositada na corbícula. Após encher a corbícula é feito o transporte da própolis até a colmeia (CAUICH-KUMUL e CAMPOS, 2019).

Na colméia a própolis é utilizada para diversas finalidades. Sendo depositada na parte interna da colméia, vedando aberturas e recobrando todas as paredes da colmeia, assim como atua na mumificação de cadáveres de insetos, impedindo sua decomposição e putrefação no interior da colméia (SARIÇOBAN e YERLIKAYA, 2016). Além disso, tem a função de manter a temperatura interna da colmeia, impedindo a entrada de predadores e servindo de isolante contra bactérias, vírus e fungos capazes de colocar em risco a vida dos insetos (OZDAL *et al.*, 2018).

De maneira geral, como um conjunto complexo de substâncias, a própolis apresenta em sua composição *in natura* 55% de resinas e bálsamos, 30% de cera, 10% de óleos essenciais e 5% de pólen (SARIÇOBAN e YERLIKAYA, 2016), e alguns metabólitos secundários entre os quais estão os triterpenóides, flavonóides, ácidos aromáticos, ácidos graxos, fenóis, aminoácidos, vitaminas A, B1, B2, B6, C e E, além de minerais. A proporção

dessas substâncias pode variar dependendo do local e da época de coleta, uma vez que para a produção da própolis as abelhas usam materiais resultantes de uma variedade de processos botânicos em diferentes partes das plantas (LUSTOSA *et al.*, 2008). Pesquisas demonstram que a composição da própolis é muito similar a dos exsudatos de brotos de plantas visitadas pelas abelhas (SILVA *et al.*, 2005; ANJUM *et al.*, 2018). Os exsudatos são secretados pelas plantas em resposta as agressões, ou feridas, causadas pelo contato com insetos, essas substâncias podem ser compostas de materiais lipofílicos nas folhas e microorganismos, látex, resinas, etc (OZDAL *et al.*, 2018).

Assim, devido à grande variedade de plantas apícolas utilizadas para a retirada de resina, a própolis apresenta cor, sabor, odor, consistência, composição química e atividades biológicas dependentes das espécies vegetais que lhe deram origem, além da época do ano ao qual foi coletada (PAULINO, 2004). Portanto, estes fatores podem dificultar a padronização da própolis (ANJUM *et al.*, 2018).

Classificações e processamento comercial da própolis

Com o objetivo de classificar e avaliar a própolis brasileira de acordo com alguns métodos físico-químicos e algumas de suas propriedades Park *et al.*, (2002) analisaram amostras de própolis de todas as regiões brasileiras (Tab. 01). Após o processamento e análise classificaram 12 grupos a partir de parâmetros de aparência e coloração dos extratos distintos de própolis, com maior diversidade de própolis nas regiões Sul e Nordeste do Brasil, proporcional à variação da vegetação destas regiões.

Tabela 01: Agrupamento da própolis Brasileira em função da coloração.

Extrato Etanólico de Própolis			
Grupos	Cor	Substâncias solúveis (%)	Origem (região)
1 (RS5)	Amarelo	63,0	Sul
2 (RS1)	Castanho claro	57,5	Sul
3 (PR7)	Castanho escuro	65,0	Sul
4 (PR8)	Castanho claro	54,5	Sul
5 (PR9)	Marrom esverdeado	58,7	Sul
6 (BA11)	Marrom vermelhado	45,9	Nordeste
7 (BA51)	Marrom esverdeado	43,8	Nordeste
8 (PE5)	Castanho escuro	41,3	Nordeste
9 (PE3)	Amarelo	46,7	Nordeste
10 (CE3)	Amarelo escuro	24,1	Nordeste
11 (PI1)	Amarelo	23,1	Nordeste
G12 (SP12)	Verde ou Marrom esverdeado	61,0	Sudeste

Adaptado de Park *et al.* (1998).

A própolis vermelha foi encontrada ao longo do litoral e manguezais do Nordeste brasileiro, sendo classificada como própolis do grupo 13, tendo como principal

origem botânica a *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub. (*Leguminosae*) (BITTENCOURT *et al.*, 2014). No Brasil, em virtude de sua diversidade da flora é possível verificar uma variedade de espécies vegetais que as abelhas retiram a resina para produção da própolis. No entanto, poucas foram as espécies identificadas até agora, sendo, assa-peixe (*Vernonia polyanthes* Less), a aroeira (*Shinus terebinthifolius* Raddi), o alecrim (*Baccharis ssp*), o eucalipto (*Eucaliptus ssp*) alguns exemplos de vegetais onde as abelhas buscam matéria prima para a produção de própolis (PARK *et al.*, 2002).

De maneira geral a *Baccharis dracunculifolia* (alecrim do campo) é a principal fonte de resina, principalmente na região dos estados de São Paulo e Minas Gerais (ALENCAR *et al.*, 2005). O alecrim (*Braccharis dracunculifolia*) proporciona à própolis brasileira características de textura e consistência de grande aceitação no mercado internacional, de cor verde e aroma bem suave. A própolis de eucalipto, também de cor verde e que assim como a de alecrim apresenta grande aceitação no mercado internacional, difere desta principalmente por apresentar aroma menos suave (LIMA, 2006).

O processamento para comercialização deste produto se inicia com a remoção da cera e impurezas, e em seguida, a maceração da própolis em solvente e extração de substâncias com potenciais princípios ativos, para futuras análises de quantificação e qualidade das amostras (BURDOCK, 1998). O extrato de própolis é a forma que apresenta maior potencial de comercialização. Como um complexo de substâncias variáveis, a extração completa ou seletiva da própolis depende diretamente do tipo de solvente utilizado. Os processos de extração mais comuns são: em álcool, em água, alta pressão (CO₂ liquefeito) e por emulsificação (BREYER *et al.*, 2016). Para o preparo do extrato, o MAPA (2001) recomenda a utilização de álcool na proporção de sete partes de álcool para três partes de água, o que equivale a 70% de álcool absoluto. O extrato mais utilizado é o álcool etílico, também denominado de etanol, fundamental que seja um álcool de grau alimentício, como é o caso do álcool de cereais, mais utilizado. A proporção mínima de extratos solúveis totais do extrato deve ser de no mínimo de 11%.

Ação antimicrobiana do extrato de própolis

O extrato de própolis também é um potencial antimicrobiano alternativo por exercer atividade antimicrobiana, imunoestimulatória, antifúngica, antiinflamatória, e também apresenta propriedades antioxidantes (GONÇALVES *et al.*, 2018). Possui na sua composição compostos fenólicos, tais como flavanóides e ácidos fenólico vindos de muitas plantas cultivadas (DE-MELO *et al.*, 2014), dentre eles o alecrim.

Os flavonóides juntamente aos ácidos aromáticos e ésteres são os principais constituintes presentes na própolis responsáveis pela ação antimicrobiana, por apresentarem ação direta na inibição da membrana citoplasmática, no metabolismo energético, na síntese de ácido nucléico e na motilidade bacteriana (SEGUENI *et al.*, 2013). Com isso, o valor farmacológico atribuído à própolis, por seus diferentes constituintes é o resultado de um complexo natural de ação e não como fonte de compostos que atuam isoladamente (MIRZOEVA *et al.*, 1997; LUSTOSA *et al.*, 2008).

A própolis atua ativando os macrófagos, melhorando a resposta imune e humoral, geração de radicais livres, mediação de processos inflamatórios e secreção de enzimas (FISCHER *et al.*, 2008). Embora o mecanismo de ação antioxidante dos flavonoides ainda

não ter explicação, estes compostos exercem efeito em animais, possivelmente pela inibição da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade e sobre a enzima hidroximetilglutaril-CoA redutase (BATISTA *et al.*, 2012). Outra propriedade importante da própolis é a eficácia antimicrobiana, evitando que as bactérias desenvolvam resistência a este produto, devido à variabilidade da própolis devido aos recursos vegetais encontrados pelas abelhas (MOT *et al.*, 2014); sendo ao mesmo tempo, um produto que garante a segurança dos alimentos, visto que os estudos indicam que a própolis apresenta baixa toxicidade inata, uma vez que flavonoides não tem toxidade (PINTO *et al.*, 2011).

Ao avaliar a ação antimicrobiana *in vitro* da própolis em solução alcoólica a 50%, sobre isolados bacterianos de Gram positiva e Gram negativa, Vargas *et al.* (2004), verificaram uma inibição de crescimento de 67,7%. Segundo esses autores, a menor atividade encontrada para as bactérias Gram negativas, pode estar diretamente relacionada ao modo de ação dos flavonóides, ácidos e ésteres aromáticos que atuam sobre a estrutura da parede celular. Apesar das bactérias Gram negativas possuírem estrutura de parede celular menos rígida que as gram-positivas, sua parede celular é quimicamente mais complexa, apresentando lipopolissacarídeos que determinam a antigenicidade, toxidade e patogenidade desses microrganismos e somado a isto possuem maior teor lipídico, o que pode explicar maior resistência ao extrato de própolis.

Uso do extrato de própolis na produção animal

A própolis tem sido utilizada na área da medicina humana e animal, com obtenção de bons resultados (PARK *et al.*, 1998). Trata-se de uma medicina alternativa, chamada de Apiterapia devido às suas várias propriedades terapêuticas e biológicas, além de ser um produto natural e sua utilização na área zootécnica pode substituir ou reduzir o uso de quimioterápicos, os quais, na maioria das vezes, são de uso humano, o que acaba encarecendo o produto final, quando se trata de alimentos de origem animal, e principalmente oferecendo riscos a saúde do consumidor.

Entretanto sua utilização na área veterinária e zootécnica tem sido limitada pela grande variabilidade nas amostras, devido às fontes vegetais. Além disso, seus componentes de maior ação biológica (flavonóides e ácidos fenólicos) são solúveis em álcool e, tanto este quanto a própolis, podem desencadear quadros de hipersensibilidades e intoxicação em organismos sensíveis (GARCIA *et al.*, 2004).

De modo geral, em ruminantes os estudos mostraram que a própolis atua principalmente na redução da relação acetato:propionato no líquido ruminal, na redução do crescimento microbiano, atuando como substância ionófora, ou seja, atuando na permeabilidade da membrana citoplasmática bacteriana causando a dissipação do potencial de membrana. Atua também inibindo o crescimento bacteriano principalmente bactérias gram-positivas e algumas cepas de bactérias gram-negativas evitando doenças importantes que atrapalham a produtividade (COELHO *et al.*, 2010). Já em não-ruminantes a própolis atua principalmente no controle de processos infecciosos, conseqüentemente melhorando a resposta imunológica, o desempenho, as desordens digestivas e a conversão alimentar. Evidência observada no estudo de Naranjo e Gonzales (2014), ao utilizar extrato etanoico de própolis na água de bebida na concentração média de 0,4 ml para cada ave inoculadas com cepas de *E. coli*. Os autores verificaram que as aves desafiadas e suplementadas com

própolis não apresentaram nenhum sintoma causado por estas cepas bacterianas, além disso, aos 35 dias de idade a própolis foi efetiva em manter o peso das aves desafiadas.

Quando utilizada como promotor de crescimento para tilápias do Nilo (*Oreochromis Niloticus*), a inclusão de até 2,74 g/kg de própolis marrom proporcionou aumento de cerca de 2,22 g no ganho de peso dos peixes, índice considerado excelente para peixes dessa espécie (MEURER *et al.*, 2009). Entretanto, Uczay *et al.* (2011) não obtiveram efeitos sobre os parâmetros zootécnicos de Carpas Comuns (*Cyprinus carpio*) suplementadas com extrato de própolis. Resultados semelhantes observados por Arauco *et al.* (2007) em pesquisa com rã touro (*Rana catesbeiana*).

Essa discrepância nos resultados obtidos, pode estar relacionada com o nível de inclusão do extrato de própolis utilizado, e a principalmente a composição química da própolis. Com já citado anteriormente, a própolis pode ter várias composições de acordo com a região onde é coletada. A região de origem deste produto poder ter uma vegetação que não permita a formação de uma própolis com quantidade de compostos antibacterianos suficiente para uma ação de controle sobre os agentes patógenos, presentes no sistema gastrointestinal dos animais suplementados. Isso é explicado pelas propriedades biológicas de própolis diretamente ligada à sua composição química, e este é possivelmente o maior problema para uso própolis como promotor de crescimento e profiláticos, uma vez que a composição química varia de acordo com a flora da região e época da coletar.

Extrato de própolis em dietas para leitões desmamados

O uso de antimicrobiano na dieta de leitões recém-desmamados como melhoradores de desempenho é uma prática amplamente difundida, como forma de controle e profilaxia de enfermidades bacterianas em suínos. Apesar de sua comprovação na melhora de capacidade de desempenho, atualmente tem se buscado alternativas a utilização de antimicrobianos como melhoradores de desempenho, uma vez que diversos países seu uso foi restringido pelo o fato de essas substâncias, manipulados em larga escala, podem selecionar bactérias resistentes ou induzirem mutações, favorecendo o desenvolvimento de resistência bacteriana cruzada (COLLINGTON *et al.*, 1990). O extrato de própolis tem demonstrado resultados satisfatórios como produto alternativo antimicrobiano natural proveniente de plantas (GOMES, 2014).

Ao avaliar o desempenho de leitões recém-desmamados utilizando níveis de própolis bruta na ração como substituto aos antibióticos, Ito *et al.* (2009) observaram que a própolis não apresentou efeito para ganho de peso diário, ganho de peso total, peso final e conversão alimentar. Por outro lado, animais alimentados com ração contendo 0,4% de própolis apresentaram redução no consumo diário de ração, evidenciando a própolis em altas concentrações pode afetar negativamente a palatabilidade das rações, principalmente para leitões jovens. Ikeda (2015), não verificou efeito da inclusão de própolis sobre as variáveis de desempenho de leitões recém desmamados, porém, foi observado redução na frequência de diarreia em leitões com até 21 dias de idade, suplementados com 0,4% de própolis bruta.

Entretanto, Gonçalves *et al.* (2018) ao fornecer dietas enriquecidas com extrato etanólico de própolis para leitões desmamados não verificou alteração no desempenho escore fecal e a ocorrência de diarreia dos leitões, possivelmente pelo baixo desafio sanitário ao qual os animais foram submetidos.

Assim, esses resultados demonstraram que o própolis pode ser eficiente em prevenir e controlar microrganismos patógenos no trato gastrointestinal dos leitões, causando efeitos interativos positivos a fisiologia dos animais, com melhor aproveitamento dos nutrientes, a partir do controle de doenças subclínicas e efeitos metabólicos (MENTEN, 1995). A melhora observada no desempenho dos animais pode ser consequência de uma melhora na resposta imunológica dos mesmos após o consumo de própolis. Em situações estressantes, a microbiota intestinal sofre alterações e as populações de bactérias benéficas diminuem, por sua vez, aumentam às patogênicas que geram metabólitos tóxicos ao hospedeiro, causando inflamações na mucosa intestinal, além de estabelecer condições propícias ao surgimento de enfermidades, e estas alterações provocam prejuízos imediatos no desempenho animal (SILVA e NÖRNBERG, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A própolis tem sido largamente utilizada como suplemento na saúde humana. Por ser um produto produzido naturalmente pelas abelhas, com composição rica em agentes antimicrobianos, como flavonoides, tem elevado potencial para substituir os antimicrobianos químicos. Porém, embora a expectativa seja de que a própolis, a exemplo dos antimicrobianos sintéticos, apresente ação aos microrganismos patógenos em leitões desmamados, estudos mais aprofundados devem ser realizados, de forma a estabelecer parâmetros terapêuticos mínimos. Além disso, os diferentes tipos de própolis devem ser padronizados a fim de permitir composição química mínima, principalmente em relação as propriedades farmacológicas. A literatura tem demonstrado efeitos benéficos na inclusão de própolis em diversas espécies de animais de interesse zootécnico, porém com resultados divergentes, principalmente em função do ambiente de desafio sanitário impostos aos animais estudados.

REFERÊNCIAS

- ANJUM, S.I., ULLAH, A., KHAN, K.A., ATTAULLAH, M., KHAN, H., ALI, H., BASHIR, M.A.; TAHIR, M.; ANSARI, M.J.; GHAMH, H.A.; ADGABA, N.; DASH, C. K. Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v.26, n.7, p.1695-1703, 2018.
- ALENCAR, S.M.; AGUIAR, CL; GUZMÁN, J.P; PARK, Y.K. Composição química de *Baccharis dracunculifolia*, fonte botânica das própolis dos estados de São Paulo e Minas Gerais. *Ciência Rural*, v.35, n.4, p.909-915, 2005.
- APLEY, M.D.; BUSH, E.J.; MORRISON, R.B.; SINGER, R.S.; SNELSON, H. Use estimates of in-feed antimicrobials in swine production in the United States. *Food Borne Pathogens and Disease*, v.9, n.3, p.272-279, 2012.

ARAUCO, L.R.R.; STÉFANI, M.V.D.; NAKAGHI, L.O.; OLIVEIRA-BAHIA, V.R.L. Histologia do rim, fígado e intestino de girinos de rã-touro (*Rana catesbeiana*) alimentados com dietas contendo própolis. Ciência Rural, v.37, n.1, p.1436-1441, 2007.

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

BATISTA, L.L.V.; CAMPESATTO, E.A.; ASSIS, M.L.B.; BARBOSA, A.P.F.; GRILLO, L.A.M.; DORNELAS, C.B. Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v.39, n.6, p.515-520, 2012.

BITTENCOURT, F.O.; PADILHA, F.F.; SIQUEIRA, A.L.; DANTAS, C.G.; MENDONÇA, L.S.; ARAÚJO, Y.L.F.M.; ARAÚJO, E.D.; CARDOSO, J.C. Avaliação da atividade antifúngica de formulações semisólidas contendo extrato hidroalcoólico de própolis vermelha. Scientia Plena, v.10, n.10, p.1-11, 2014.

BURDOCK, G.A. Review of the biological proportions and toxicity of bee própolis. Food and Chemical Toxicology, v.36, n.4, p.347-363, 1998.

BREYER, H.F.E.; BREYER, E.D.H.; CELLA, I. Produção e beneficiamento da própolis. Florianópolis: Empresa de Pesquisa Agropecuária e Extensão Rural de Santa Catarina, 2016. 21p. (Boletim Técnico)

CAUICH-KUMUL, R., CAMPOS, M.R.S. Bee propolis: Properties, chemical composition, applications, and potential health effects. In: CAMPOS, M.R.S. Bioactive Compounds. Health Benefits and Potential Applications: 1ªed., Science Direct, p.227-243, 2019.

COELHO, M.S.; SILVA, J.H.V.; OLIVEIRA, E.R.A.; AMÂNCIO, A.L.L.; SILVA, N.V.; LIMA, R.M.B. Propolis and its use in production animal. Archivos de Zootecnia, v.59, p.95-112, 2010.

COLLINGTON, G.K.; PARKER, D.S.; ARMSTRONG, D.G. The influence of inclusion of either an antibiotic or a probiotic in the diet on the development of digestive enzyme activity in the pig. The British Journal of Nutrition, v.64, n.1, p.59-70, 1990.

DE ANGELIS, M.; SIRAGUSA, S.; BERLOCO, M.; CAPUTO, L.; SETTANNI, L.; ALFONSI, G.; AMERIO, M.; GRANDI, A.; RAGNI, A.; GOBBETTI, M. Selection of potential probiotic lactobacilli from pig feces to be used as additives in pelleted feeding. Research in Microbiology, v.157, n.8, p.792-801, 2006.

DE-MELO, A.A.M.; MATSUDA, A.H.; FREITAS, A.S.; BARTH, O.M.; MURANDIAN, L.B.A. Antioxidant activity of propolis. Pesquisa Agropecuária Tropical, v.44, p.341-348, 2014.

DRUMMOND, S.; PERECMANIS, S. Genes de enterotoxinas e perfil antimicrobiano de *Escherichia coli* isoladas de suínos hígidos no Distrito Federal. Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.65, n.4, p.1005-1009, 2013.

EYNG, C.; MURAKAMI, A.E.; PEDROSO, R.B.; SILVEIRA, T.G.V.; LOURENÇO,

D.A.L.; GARCIA, A.F.Q.M. Crude propolis as an immunostimulating agent in broiler feed during the starter phase. *Semina: Ciências Agrárias*, v.34, n.5, p.2511-2522, 2014.

FISCHER, G.; HÜBNER, S.O.; VARGAS, G.D.; VIDOR, T. Imunomodulação pela própolis. *Arquivos do Instituto Biológico*, v.75, n.2, p.247-253, 2008.

FRANCO, S.S.; ROSA, A.P.; LENGLER, S.; UTTAPATEL, R.; ZANELLA, I.; GRESSLER, C.; SOUZA, H.M. Índices produtivos e rendimento de carcaça de frangos de corte alimentados com dietas contendo níveis de extrato etanólico de própolis ou promotores de crescimento convencionais. *Revista Ciência Rural*, v.37, n.6, p.1765-1771, 2007.

GARCIA, R.C.; SÁ, M.E.P.; LANGONI, H.; FUNARI, S.R.C. Effect of the alcoholic extract of propolis on biochemical profile and performance of young female rabbits. *Acta Scientiarum. Animal Sciences*, v.26, p.57-67, 2004.

GOMES, M.F.F. Atividade antimicrobiana in vitro da própolis produzida no município de Terenos-MS: microrganismos patogênicos e ambiente ruminal. 2014. 78p. Tese (Doutorado em Ciência Animal), Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2014.

GONÇALVES, L.M.P.; KIEFER, C.; SILVA, C.M.; LEAL, C.R.B.; ALENCAR, S.A.S.; CARVALHO, K.C.N.C.; RUFINO, L.M. Propolis extract in the diet of weaned piglets. *Ciência Rural*, v.48, n.1, p.1-7, 2018.

IKEDA, N.Y. Utilização de própolis e probióticos em dietas de leitões recém-desmamados. 2015. 76p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-graduação em Ciências e Pastagens, Universidade de São Paulo, 2015.

ITO, E.H.; SILVA, N.V.P.; ORSI, O.; BERTO, D.A.; GOMES, S.M.A. Uso da própolis em ração de leitões desmamados. *Pubvet*, v.3, n.4, p.10-13, 2009.

LIMA, M.G.D.E. A produção de própolis no Brasil. São Paulo; São Sebastião. 120p, 2006. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). <http://www.agricultura.gov.br/>, Instrução Normativa nº 3, de 19/01/2001 do Dep. de Inspeção de Produtos de Origem Animal, do Ministério da Agricultura. O anexo VII, 2001.

LUSTOSA, S.R.; GALINDO, A.B.; NUNES, L.C.C.; RANDAU, K.P.; ROLIM NETO, P.J. Propolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v.18, n.3, p.447-454, 2008.

MARTINS, A.A.; CAMPANINI, D.; CARVALHO, P.G.B.; CARVALHO, R.H. Aspectos gerais do desmame de leitões. *Ciência Veterinária UniFil*, v.1, n.2, p.2-9, 2018.

MENTEN, J.F.M. Eficácia, efeito sinérgico e modo de ação de agentes antimicrobianos como promotores de crescimento em suínos. 1995. 106p. Tese (Doutorado em Docência), Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiros”, 1995.

MEURER, F.; COSTA, M.M.; BARROS, D.A.D.; OLIVEIRA, S.T.L.; PAIXÃO, P.S. Brown propolis extract in feed as a growth promoter of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) fingerlings. *Aquaculture Research*, v.40, p.603-608, 2009.

MIRZOEVA, O.K.; GRISHANIN, R.N.; CALDER, P.C. Antimicrobial action of própolis and some of its componentes: the effects on growth membrane potential and motility of bacteria. *Microbiological Research*, v.152, n.3, p.239-246, 1997.

MOT, D.; TÎRZIU, E.; NICHITA. Study of Bactericidal Properties of Propolis. *Papers: Animal Science and Biotechnologies*, v.47, p.256-258, 2014.

NADIMPALLI, M.; ASTAGNEAU-DELAROCQUE, E.; LOVE, D.C.; PRICE, L.B.; HUYNH, B.T.; COLLARD, J.M.; LAY, K.S.; BORAND, L.; NDIR, A.; WALSH, T.R.; GUILLEMONT, D. Combating Global Antibiotic Resistance: Emerging One Health Concerns in Lower- and Middle-Income Countries. *Clinical Infectious Diseases*, v.66, n.6, p.963-969, 2018.

NARANJO, F.S.; GONZALEZ, L.M.P. Evaluating ethanolic extract of propolis in broiler chicken development and immunity. *Spei Domus*, v.10, n.21, p.9-27, 2014.

OZDAL, T.; KAPLAN-SARI, G.; MUTLU-ALTUNDAG, E.; BOYACIOGLU, D.; CAPANOGLU, E. Evaluation of Turkish propolis for its chemical composition, antioxidant capacity, anti-proliferative effect on several human breast cancer cell lines and proliferative effect on fibroblasts and mouse mesenchymal stem cell line. *Journal of Apicultural Research*, v.57, n.5, p.627-638, 2018.

PAULINO, F.D.G. Produtos da colmeia. In: Souza, D.C. (Ed). *Apicultura: manual do agente de desenvolvimento rural*. Brasília: SEBRAE, 2004. 187p.

PARK, Y.K.; KOO, M.H.; ABREU, J.A.S.; IKEGAKI, M.; CURY, J.A.; ROSALEN, P.R. Antimicrobial activity of própolis on oral microorganisms. *Current Microbiology*, v.36, n.1, p.24-28, 1998.

PARK, Y.K.; ALENCAR, S.M.A.; SCAPARINE, A.R.P.; AGUIAR, C.L. Própolis produzida no Sul do Brasil, Argentina e Uruguai: Evidências fotoquímicas de sua origem vegetal. *Ciência Rural*, v.32, n.6, p.997-1003, 2002.

PINTO, L.M.A.; PRADO, N.R.T.; CARVALHO, L.B. Propriedades, usos e aplicações da própolis. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.8, n.1, p.1-13, 2011.

RAMOS, A.C.; MILANEZI, A.; COSTA, L.B.; MAITO, C.D.; MELO, A.D.B.; PASCHOAL, A.F.L.; MAIORKA, A.; MACHADO JÚNIOR, P.C.; MAZUTTI, K. Effect of lincomycin used as performance enhancer on the incidence of diarrhea and performance of nursery pigs. *Revista de Ciência Animal*, v.14, n.1, p.129-138, 2016.

SANTOS, W.G.; FILGUEIRAS, E.P.; BERTCHINI, A.Ç.; FIALHO, E.T.; LIMA, J.A.F.; BRITO, M.A.V.P. Manose na alimentação de leitões na fase de creche (desempenho, pH do trato gastrointestinal e peso dos órgãos). *Ciência e Agrotecnologia*, v.27, n.3, p.696-702, 2006.

SARIÇOBAN, C.; YERLIKAYA, S. As a Protective Material: Propolis. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, v.22, n.2, p.56-63, 2016.

SCANDOLERA, A.J.; THOMAZ, M.C.; KRONKA, R.N.; BUDINO, F.E.L.; FRAGA, A.L.; HUAYNATE, R.A.R.; RUIZ, U.S.; CRISTANI, J. Hidrolisados proteicos de mucosa intestinal, levedura e proteína isolada de soja em dietas com leite em pó integral para leitões desmamados. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.37, n.4, p.2355- 2368, 2008.

SEGUENI, N.; ZELLAGUI, A.; MOUSSAOUI, F.; LAHOUEL, M., RHOUATI, S. Flavonoids from Algerian propolis. *Arabian Journal of Chemistry*, v.5, n.1, p.1-4, 2013.

SFORCIN, J.M.; BANKOVA, V. Propolis: is there a potencial for the desvelpment of drugs? *Journal of thopharmacology*, v.133, n.2, p.253-260, 2011.

SILVA, L.P.; NÖRNBERG, J.L. Prebióticos na nutrição de não ruminantes. *Ciência Rural*, v.33, n.1, p.983-990, 2003.

SILVA, M.S.S.; CITÓ, A.M.G.L.; CHAVES, M.H.; LOPES, J.A.P. Cycloartane triterpenoids of propolis from Teresina, PI. *Química Nova*, v.28, n.5, p.801-804, 2005.

THACKER, P.A. Alternatives to antibiotics as growth promoters for use in swine production: a review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, v.4, n.35, p.2-15, 2013.

UCZAY, J.; LAZZARI, R.; PIANESSO, D.; ADORIAN, T.J.; MOMBACH, P.I.; DECARLI, J.A. Evaluación del propóleo como promotor de crecimiento en la carpa común (*Cyprinus carpio*). *Revista Científica*, v.21, n.5, p.408-413, 2011.

VARGAS, A.C.; LOGUERCIO, A.P.; WITT, N.M.; COSTA, M.M.; SILVA, M.S.; VIANA, L.R. Atividade antimicrobiana “in vitro” de extrato alcoólico de própolis. *Ciência Rural*, v.34, n.1, p.159-163, 2004.

XIONG, W.; SUN, Y.; ZENG, Z. Antimicrobial use and antimicrobial resistance in food animals. *Environmental Science and Pollution Research*, v.25, n.1, p.18377–1838, 2018.