

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE AGRONOMIA
CURSO DE ZOOTECNIA**

**EFEITO DA NARASINA NO CONTROLE DA COCCIDIOSE
E NO DESEMPENHO DE FRANGOS DE CORTE**

DANRLEI VELASQUE NOGUEIRA

Porto Alegre

2024

DANRLEI VELASQUE NOGUEIRA

**EFEITO DA NARASINA NO CONTROLE DA COCCIDIOSE
E NO DESEMPENHO DE FRANGOS DE CORTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito para obtenção do Grau de
Zootecnista, Faculdade de Agronomia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador (a): Prof. Dra. Ines Andretta

Coorientador (a): MSc. Alexandre Bonadiman
Mariani

Porto Alegre

2024

DANRLEI VELASQUE NOGUEIRA

**EFEITO DA NARASINA NO CONTROLE DA COCCIDIOSE
E NO DESEMPENHO DE FRANGOS DE CORTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do Grau de
Zootecnista, Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Data de aprovação: 19/08/2024

Prof. Dra. Ines Andretta – UFRGS

Orientadora

MSc. Alexandre Bonadiman Mariani – Université Laval/Université Tours

Coorientador

Dra. Carolina Haubert Franceschi - UFRGS

Membro da Banca

Dra. Karine Patrin Pontin – UNISC

Membro da Banca

MSc. Douglas Drebes Brunhaus Maria – UFRGS

Membro da Banca

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, saúde e oportunidades.

Agradeço a minha mãe Vanderleia Nogueira, ao meu pai Ernesto Nogueira e a minha vó Angélica Nogueira por todo o apoio. Apesar da distância e saudade, sempre foram presentes durante todo esse período de graduação, apoiando, incentivando e, principalmente, me lembrando que “no final, valeria a pena todo o esforço”. Aos demais familiares, irmãos, tios, tias e sobrinhos por acreditarem que este dia chegaria, o meu mais sincero obrigado.

Não posso deixar de agradecer aos meus amigos que são a família que escolhi aqui em Porto Alegre. Agradeço a Carolina Franceschi pela amizade, parceria e por todo o conhecimento que sempre esteve disposta a compartilhar comigo. Agradeço a Caroline Romeiro pela paciência, amizade e conselhos durante esse tempo (esse agradecimento estendo também a sua mãe e seu pai Clelia e Rubens Romeiro). À Ariane Miranda e Matheus Nunes, agradeço a amizade durante todos os anos enquanto colegas de faculdade e de estágio, onde aprendemos, erramos, brigamos e demos risadas durante todo este período. Quero, também, manifestar um agradecimento especial a Sophia Queirós, Pedro Ascari e Thalys Gonçalves pela amizade e pela ajuda no momento da tabulação dos artigos do TCC, além da parceria em dias de experimento e de risadas no LEZO.

Ao Laboratório de Ensino Zootécnico, o meus mais sincero obrigado. Nele, aprendi tudo o que sei além das disciplinas. Enquanto estagiário, aprendi a ser parceiro, amigo e, também, compartilhar os conhecimentos adquiridos durante esses anos. Aos mestrandos e doutorandos, aprendi técnicas que não tive a oportunidade de vivenciar nas disciplinas durante a graduação. Não somente a técnicas práticas, mas todo o conhecimento teórico, de vivência, gestão de pessoas e resiliência, aprendi dentro do LEZO. Aos professores, Andréa Ribeiro e Luciano Trevizan, muito obrigado.

Ao meu coorientador mas, principalmente amigo, Alexandre Mariani pela paciência e resiliência em me apoiar neste trabalho e em vários outros durante todo esse tempo. Quero deixar um agradecimento especial a minha orientadora Ines Andretta, pelo apoio, dedicação, paciência, mas principalmente pelo incentivo durante todo meu período de graduação e esses anos enquanto estagiário do LEZO.

Aos demais professores, amigos e colegas da FAGRO, muito obrigado!

RESUMO

A coccidiose aviária, causada por protozoários do gênero *Eimeria* spp., é uma das principais doenças que afetam a produção de frangos de corte, impactando negativamente o desempenho zootécnico das aves. Com o Brasil sendo o segundo maior produtor de carne de frango e o maior exportador mundial, a pressão sobre a criação intensiva de frangos de corte é intensa, resultando em um ambiente favorável para a propagação de patógenos. A coccidiose provoca lesões intestinais graves no trato gastrointestinal das aves, comprometendo a digestão e absorção de nutrientes, e é frequentemente acompanhada por infecções secundárias, como *Clostridium perfringens* e *Campylobacter jejuni*, que agravam ainda mais o quadro clínico. O ciclo de vida complexo de *Eimeria* spp., que envolve reprodução assexuada e sexuada tanto dentro quanto fora do hospedeiro, dificulta o controle eficaz da coccidiose. Diferentes espécies de *Eimeria* afetam várias regiões do intestino, causando uma variedade de lesões e sintomas que variam em gravidade. A resposta imune do hospedeiro, incluindo a interação com a microbiota intestinal, desempenha um papel crucial no combate à infecção, mas pode ser insuficiente para prevenir danos significativos sem intervenções adequadas. A alta densidade de criação e a presença de múltiplas espécies de *Eimeria* em granjas comerciais tornam a prevenção e o controle da coccidiose uma tarefa complexa e essencial para garantir a saúde das aves e a viabilidade econômica da produção. A prevenção e o controle da coccidiose são realizados principalmente através do uso de anticoccidianos, sendo a narasina um dos mais amplamente utilizados na indústria avícola. A narasina, um ionóforo que interfere no equilíbrio osmótico dos parasitas, é eficaz tanto na prevenção quanto no tratamento da coccidiose subclínica. Estudos demonstram que o uso de narasina, isoladamente ou em combinação com outras moléculas, como a nicarbazina, resulta em melhorias significativas no ganho de peso, consumo de ração e conversão alimentar dos frangos de corte. Além disso, o uso estratégico de rodízios de anticoccidianos ajuda a prevenir o desenvolvimento de resistência por parte dos parasitas, garantindo a eficácia contínua dos tratamentos. Contudo, a variabilidade nos resultados obtidos em diferentes estudos sublinha a necessidade de padronização metodológica para melhor entender o impacto dessas intervenções na produção avícola.

Palavras-chave: coccidiose, eimeria, narasina, anticoccidianos, revisão sistemática.

ABSTRACT

Avian coccidiosis, caused by protozoa of the genus *Eimeria* spp., is one of the main diseases affecting broiler chicken production, negatively impacting the zootechnical performance of the birds. With Brazil being the second-largest producer of chicken meat and the world's largest exporter, the pressure on intensive broiler farming is intense, resulting in a favorable environment for the spread of pathogens. Coccidiosis causes severe intestinal lesions in the gastrointestinal tract of the birds, compromising digestion and nutrient absorption, and is often accompanied by secondary infections, such as *Clostridium perfringens* and *Campylobacter jejuni*, which further aggravate the clinical condition. The complex life cycle of *Eimeria* spp., which involves both asexual and sexual reproduction inside and outside the host, makes effective control of coccidiosis difficult. Different species of *Eimeria* affect various regions of the intestine, causing a variety of lesions and symptoms that vary in severity. The host's immune response, including interaction with the intestinal microbiota, plays a crucial role in combating the infection, but it may be insufficient to prevent significant damage without proper interventions. The high stocking density and the presence of multiple species of *Eimeria* in commercial farms make the prevention and control of coccidiosis a complex and essential task to ensure the health of the birds and the economic viability of production. The prevention and control of coccidiosis are primarily achieved using anticoccidial drugs, with narasin being one of the most widely used in the poultry industry. Narasin, an ionophore that disrupts the osmotic balance of parasites, is effective in both the prevention and treatment of subclinical coccidiosis. Studies show that the use of narasin, alone or in combination with other molecules, such as nicarbazin, results in significant improvements in weight gain, feed intake, and feed conversion in broiler chickens. Additionally, the strategic use of anticoccidial rotation helps prevent the development of resistance by parasites, ensuring the continued effectiveness of treatments. However, the variability in results obtained from different studies underscores the need for methodological standardization to better understand the impact of these interventions on poultry production.

Keywords: coccidiosis, eimeria, narasin, anticoccidials, systematic review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Ciclo de vida da Eimeria no hospedeiro e no ambiente.....	12
Figura 2. Infecções que podem interagir com o sistema imune e microbiota	15
Figura 3. Estrutura molecular da narasina (Elanco Products Co., Indianapolis, IN).	21
Figura 4. Origem dos estudos que serviram para a construção do banco de dados	29
Figura 5. Impactos negativos ¹ da coccidiose no desempenho dos frangos de corte.....	31
Figura 6. Efeito da narasina ¹ sobre os impactos negativos da coccidiose no desempenho dos frangos de corte	32
Figura 7. Comparação entre o efeito da narasina ¹ e de outros produtos sobre os impactos negativos da coccidiose no desempenho dos frangos de corte.....	33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 COCCIDIOSE	11
2.2 RESPOSTA IMUNE E MICROBIOTA	14
2.3 DESEMPENHO ZOOTÉCNICO	17
2.4 ANTICOCCIDIANOS	18
2.5 NARASINA	21
2.6 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE NA PRODUÇÃO ANIMAL	23
3. OBJETIVO	24
4. MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1 CONSTRUÇÃO DA BASE DE DADOS	25
4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
5. RESULTADOS	28
5.1 RESULTADOS DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	28
5.2 META-ANÁLISE	31
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÃO	38
8. REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

A avicultura no Brasil é um setor de grande relevância econômica, com o país sendo o segundo maior produtor mundial de carne de frango, atrás apenas dos Estados Unidos. Em 2023, o Brasil produziu aproximadamente 14,8 milhões de toneladas de carne de frango, das quais 65% foram destinadas ao consumo interno e 35% foram exportadas, consolidando o país como o maior exportador global dessa proteína (ABPA, 2024). Esse desempenho notável se deve, em grande parte, à criação intensiva de frangos de corte, que, ao mesmo tempo que impulsiona a produção, também aumenta a vulnerabilidade a infecções por patógenos, incluindo protozoários, como o gênero *Eimeria* spp., causador da coccidiose aviária (Tomasi, 2006).

A coccidiose é uma doença intestinal que representa uma das maiores ameaças à saúde das aves e, conseqüentemente, à lucratividade da avicultura. O protozoário *Eimeria* spp. multiplica-se no trato gastrointestinal das aves, causando lesões graves no intestino que resultam em apatia, anorexia, diarreia e até morte (Soave, 2011; Gonzales, 2001). Além de comprometer a integridade física do intestino, a infecção também provoca um desequilíbrio na microbiota intestinal, favorecendo a proliferação de patógenos como *Clostridium perfringens* e *Campylobacter jejuni* (Collier et al., 2008; Macdonald et al., 2019). Essa disfunção intestinal afeta diretamente a digestão e a absorção de nutrientes, impactando negativamente no ganho de peso diário e na conversão alimentar (Berchieri Jr. et al., 2009).

Historicamente, sete espécies de *Eimeria* são reconhecidas como patogênicas em aves: *E. acervulina*, *E. tenella*, *E. mitis*, *E. praecox*, *E. maxima*, *E. necatrix* e *E. brunetti* (Tyzzer, 1929; Levine, 1942). Cada uma dessas espécies infecta regiões específicas do trato intestinal, com algumas localizações preferenciais que variam conforme a gravidade da infecção (Shionati et al., 1992; Clark et al., 2016). O ciclo de vida do parasita ocorre tanto dentro quanto fora do hospedeiro e envolve estágios de reprodução assexuada e sexuada, que culminam na formação de oocistos que são excretados pelas aves, perpetuando o ciclo infeccioso (Yun et al., 2000; Current et al., 2019).

O controle da coccidiose é um desafio contínuo na avicultura, pois a doença não só prejudica a saúde das aves, mas também impõe perdas econômicas significativas devido ao aumento da mortalidade, menor ganho de peso e piora na conversão alimentar (Scheuer et al., 2013). Estudos demonstram que, mesmo em condições controladas, a infecção por *Eimeria* spp. pode reduzir drasticamente o desempenho zootécnico, com impactos profundos na produção de carne de frango (Ruff et al., 1980; Zhang et al., 2023). O desenvolvimento de estratégias

eficazes de prevenção e controle da coccidiose, portanto, é essencial para garantir a sustentabilidade e a rentabilidade do setor avícola, especialmente em um cenário global competitivo onde o Brasil desempenha um papel de liderança.

Além dos aspectos econômicos, a coccidiose destaca-se também pelo seu impacto na resposta imune das aves. O sistema imunológico inato desempenha um papel crucial na defesa inicial contra a infecção, com a ativação de macrófagos e a produção de moléculas efetoras solúveis como o óxido nítrico (Min et al., 2013). No entanto, a infecção pode modular negativamente essa resposta, como observado na produção de IL-10 que inibe a ativação dos macrófagos, dificultando a eliminação do parasita (Collier et al., 2008). A microbiota intestinal também tem um papel vital na resposta imunológica, com uma maior diversidade microbiana associada a uma melhor eficiência alimentar e a uma resposta imune mais robusta (Cox et al., 2014; Singh et al., 2012).

A narasina, um antibiótico poliéter derivado da salinomicina, tem sido amplamente utilizada desde a década de 1980 como um eficaz agente anticoccidiano na produção avícola (Izquierdo et al., 1987; Jeffers et al., 1988). Além de sua ação na coccidiose, que envolve o transporte de cátions e indução de danos osmóticos em parasitas (Shumard; Callender, 1967), a narasina também é valorizada por seu efeito promotor de crescimento e melhoria da conversão alimentar em aves (Branuius, 1985; Johansson et al., 2004). Estudos recentes exploram combinações como narasina e nicarbazina, destacando melhorias no desempenho dos frangos de corte, sugerindo um potencial ainda maior no manejo da coccidiose (Long et al., 1988; Farran et al., 2020; Vereecken et al., 2021).

Diante desses desafios, a pesquisa científica continua a buscar alternativas para mitigar os impactos da coccidiose, seja por meio de vacinas, uso de ionóforos ou manejo adequado da microbiota intestinal. A complexidade da interação entre o parasita, o sistema imunológico e a microbiota das aves exigem abordagens multifacetadas para garantir a saúde das aves e a eficiência produtiva (Orso et al., 2021; Yegani; Korver, 2008). Assim, a compreensão aprofundada da coccidiose e de suas consequências é essencial para a implementação de estratégias eficazes que possam sustentar a competitividade do Brasil no mercado global de carne de frango.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 COCCIDIOSE

O Brasil é o segundo maior produtor de carne de frango do mundo, produzindo um volume de 14,8 milhões de toneladas em 2023, ficando atrás apenas dos Estados Unidos que, no mesmo ano, produziu um total de 21,0 milhões de toneladas. Do total brasileiro produzido, cerca de 9,6 milhões de toneladas (65%) foram destinados para consumo interno e 5,1 milhões de toneladas (35%) foram exportados, números que garantiram ao país o título de maior exportador de carne de frango no mundo (ABPA, 2024). Ainda, segundo a ABPA (2024), os países que mais importam a proteína de frango brasileira são os países da Ásia com 35%, seguido do Oriente Médio (30%) e a África (16%).

Para atingir este grande volume de produção, a criação intensiva de frangos de corte vem aumentando a cada dia. E, por sua vez, a pressão de infecção também acompanha a produção, uma vez que a alta densidade de animais é o fator-chave para a propagação de microrganismos patogênicos. Portanto, bactérias, vírus e protozoários passam a ter uma grande importância na produção de aves (Tomasi, 2006).

A coccidiose aviária é uma doença intestinal causada pelo protozoário do gênero *Eimeria* spp. que pode multiplicar-se no trato gastrointestinal do animal causando lesões como a destruição das células e tecidos do intestino, causando um quadro de apático, letargia, anorexia, diarreia e morte (Soave, 2011; Gonzales, 2001). Esse dano intestinal não afeta apenas as células epiteliais, mas também ocasiona grande desequilíbrio das comunidades microbianas intestinais, promovendo a colonização e a proliferação de outros patógenos, como *Clostridium perfringens* (Collier *et al.*, 2008) e *Campylobacter jejuni* (Macdonald *et al.*, 2019). Além disso, as lesões intestinais impactam diretamente na digestão e absorção de nutrientes (Berchieri Jr. *et al.*, 2009), diminuindo a absorção de água e o ganho de peso diário (GPD), e aumentando a conversão alimentar (CA).

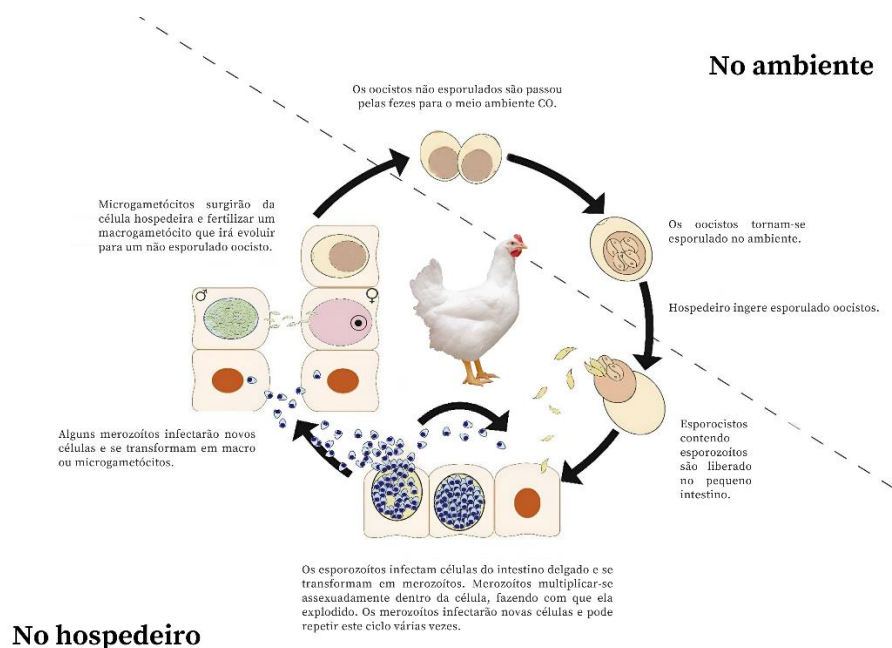
Tyzzer (1929) e Levine (1942) descreveram sete espécies que infectam as aves: *E. acervulina*, *E. tenella*, *E. mitis*, *E. praecox*, *E. maxima*, *E. necatrix* e *E. Brunetti*. Cada espécie também difere, mas se sobrepõe, na região do trato intestinal parasitada. O local de infecção para cada espécie é predefinido, pois o maior número de esporozoítos para cada espécie é encontrado nesse local em comparação com outros lugares dentro do intestino. A zona de parasitismo para cada espécie é: *E. acervulina* concentra-se no duodeno, mas pode se mover para o jejuno superior durante infecções graves; *E. brunetti* pode ser encontrada em todo o trato intestinal, mas está mais associada ao íleo inferior, cólon e ceco; *E. maxima* está concentrada

no jejuno, mas pode se mover para cima no duodeno ou para baixo no íleo durante infecções graves; *E. mitis* concentra-se no jejuno inferior e íleo; *E. necatrix* é encontrada no duodeno inferior, jejuno e íleo superior; *E. praecox* é encontrada no duodeno e jejuno superior; por fim, a *E. tenella* é isolada no ceco (Shionati *et al.*, 1992; Clark *et al.*, 2016).

O ciclo de vida dos parasitas da *Eimeria* ocorre dentro e fora do hospedeiro e, também, divide-se em dois estágios de reprodução, sendo assexuada e sexuada (Yun *et al.*, 2000) (Figura 1). Os frangos de corte são acometidos pela infecção da coccidiose durante toda sua vida de produção, sendo que a infecção ocorre quando o animal ingere oocistos esporulados. Cada oocisto esporulado contém 4 esporocistos com 2 esporozoítos infecciosos (Fayer, 1980) e, quando o oocisto esporulado é ingerido pelo animal, a parede dupla é rompida e 2 esporozoítos são liberados de cada esporocisto (Current *et al.*, 2019). Fayer, (1980) relatou que os esporozoítos liberados se fixam e invadem as células epiteliais intestinais, onde sofrem reprodução assexuada para produzir merozoítos. Os merozoítos rompem as células epiteliais e continuam invadindo e danificando novas células intestinais (Macdonalds *et al.*, 2019) e, após a divisão assexuada, os merozoítos sofrem reprodução sexuada e se desenvolvem em microgametas (machos) e macrogametas (fêmeas) (Current *et al.*, 2019), resultando em zigotos e se desenvolvendo em oocistos não esporulados, que acabam indo para o ambiente via excreta dos animais (Macdonalds *et al.*, 2019).

Figura 1. Ciclo de vida da *Eimeria* no hospedeiro e no ambiente.

(Adaptado de Keeton; Navarre, 2018).



Após a infecção, cada espécie causa uma lesão ou apresentação específica. A espécie *E. acervulina* produz lesões arredondadas e esbranquiçadas, às vezes em estrias semelhantes a escadas em infecções leves, e placas se fundirão e causarão espessamento da parede intestinal em infecções graves; *E. brunetti* causa necrose e enterite mucóide sanguinolenta; *E. maxima* causa diarreia, espessamento das paredes intestinais, exsudato mucóide e petéquias; *E. mitis* causa lesões semelhantes às de *E. acervulina*, embora em um padrão menos organizado (não em forma de escada); *E. necatrix* causa dilatação do intestino, petéquias e exsudato mucóide sanguíneo; *E. praecox* causa aumento do exsudato mucóide, mas sem lesões definidoras; e *E. tenella* causa espessamento da parede do ceco, hemorragia e núcleos cecais (Holdsworth *et al.*, 2004; Constable *et al.*, 2016; McDonald; Rose, 1987).

A quantidade de oocistos ingeridos e o status imunológico das aves são os fatores mais importantes que determinarão a gravidade da infecção por *Eimeria* (Macdonalds *et al.*, 2019). Além disso, a gravidade da lesão causada por cada espécie também é influenciada pela localização do parasita nas células intestinais. A espécie *E. acervulina*, *E. mitis* e *E. praecox* são as menos patogênicas, que se replicam na camada epitelial de células no trato intestinal, enquanto *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. necatrix* e *E. tenella* se replicam no subepitélio e causam mais danos celulares durante o processo (Mcdougald *et al.*, 2013; Mathis *et al.*, 2018). Quando a *E. tenella* infecta o ceco, ocorre dilatação e necrose das glândulas submucosas, bem como áreas multifocais de hemorragia inflamatória grave e focos hemorrágicos, com estágios parasitários presentes nas glândulas submucosas, podendo, em casos mais severos, estender-se por toda a mucosa. A *E. acervulina* impacta o duodeno, resultando em atrofia e fusão das vilosidades, além de provocar proliferação de células epiteliais, edema intersticial e infiltrado mononuclear na membrana submucosa. Por sua vez, *E. maxima* provoca achatamento e fusão das vilosidades, acompanhados por hemorragia discreta e infiltrado mononuclear na lâmina própria, podendo as lesões estenderem-se até as membranas serosas e atravessar as camadas musculares (Jordan *et al.*, 2019; Florin-Christensen *et al.*, 2018).

Em granjas comerciais, é comum encontrar populações mistas de espécies de *Eimeria*, embora haja relatos de infecções causadas por uma única espécie em algumas situações (Salisch *et al.*, 1989; Graat *et al.*, 1998; Schwarz *et al.*, 2009; Sun *et al.*, 2009; Shirzad *et al.*, 2011; Györke *et al.*, 2013). A prevalência das diferentes espécies de *Eimeria* varia consideravelmente entre regiões geográficas distintas. Em granjas de aves na América do Norte, *E. maxima* e *E. tenella* são as mais prevalentes, seguidas por *E. mitis*, enquanto *E. acervulina* é raramente encontrada (Schwarz *et al.*, 2009). Em contrapartida, na Europa, especialmente em granjas de frangos de corte, *E. acervulina* é a espécie mais comum, independentemente do porte da granja.

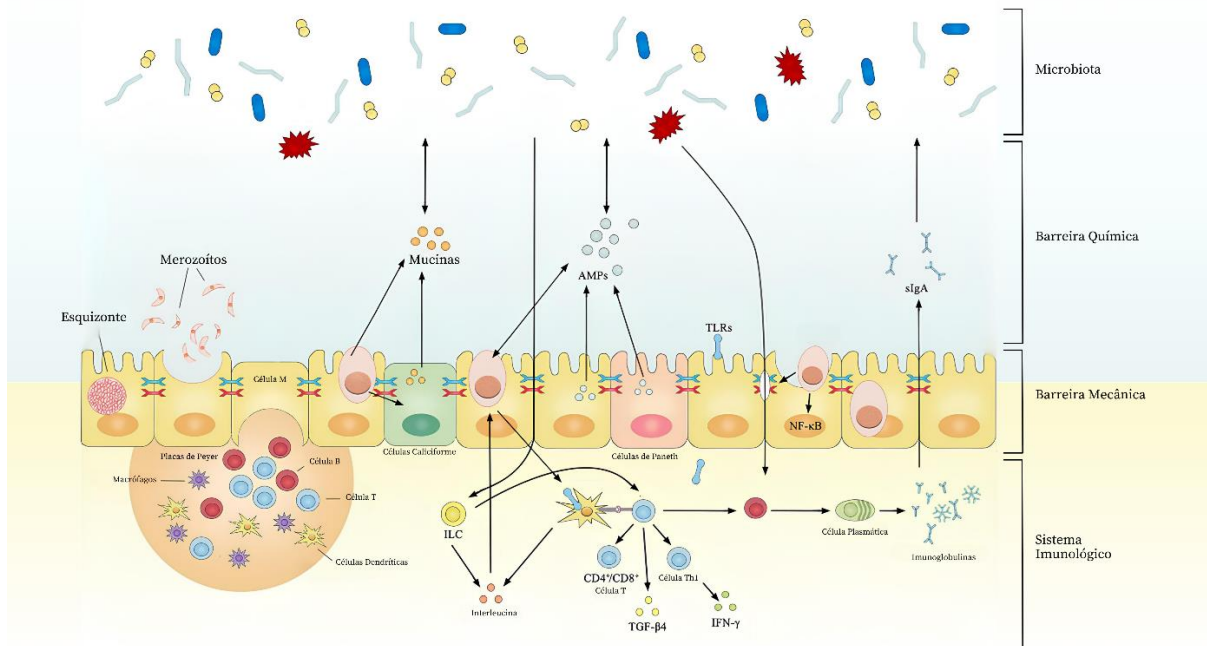
Em granjas menores, é comum encontrar predominantemente *E. tenella*, muitas vezes associada com *E. maxima* e/ou *E. praecox*. (Folz *et al.*, 1989). Em países europeus, a positividade para *Eimeria* é menos frequente, mas ainda assim há uma variedade semelhante de espécies. Embora não haja uma correlação evidente entre o tamanho das instalações e a presença de *Eimeria*, infecções mistas são mais comuns em instalações menores de aves (Györke *et al.*, 2013). Na Ásia, as quatro espécies de *Eimeria* mencionadas anteriormente - *E. mitis*, *E. acervulina*, *E. maxima* e *E. praecox* - além de outras espécies válidas, são regularmente encontradas (Al-Natour *et al.*, 2002; Sun *et al.*, 2009; Shirzad *et al.*, 2011; Prakashbabu *et al.*, 2017). Quanto às criações de poedeiras, *E. tenella* e *E. maxima* são as espécies predominantes, embora casos de eimeriose causada por outras espécies como *E. acervulina* também sejam observados (Schneider; Haass, 1967; Lundén *et al.*, 2000).

2.2 RESPOSTA IMUNE E MICROBIOTA

O trato gastrointestinal é o local de residência e trânsito de microrganismos patogênicos e não patogênicos. Devido à sua extensa superfície, o trato gastrointestinal também é um importante portal de entrada para muitos patógenos e, portanto, deve ser cuidadosamente monitorado pelo sistema imunológico (Cario *et al.*, 2002; Suzuki *et al.*, 2003).

Na coccidiose, há uma intensa interação entre hospedeiro e o patógeno e, também, entre patógeno e microbiota do animal (Leung *et al.*, 2018). A invasão e replicação do parasita requer recursos da célula hospedeira, e o parasita é capaz de modular o metabolismo e as vias de sinalização dessas células (Oakes *et al.* 2013) (Figura 2). A primeira interação ocorre durante a adesão à célula hospedeira. Durante os estágios parasitários móveis, diferentes proteínas sinalizadoras são secretadas: as proteínas de micronema (MIC) são liberadas durante a adesão à superfície da célula hospedeira, enquanto as proteínas *rhoptry neck* (RON) auxiliam na penetração da membrana celular hospedeira e na formação de uma junção móvel entre a membrana da célula hospedeira e o parasita; as proteínas *rhoptry* (ROP) são secretadas no vacúolo parasitário formado e no citoplasma da célula hospedeira (Katrib *et al.*, 2012). As proteínas ROP são importantes fatores de virulência porque modulam as cascatas de sinalização e o metabolismo da célula hospedeira (Oakes *et al.* 2013).

Figura 2. Infecções que podem interagir com o sistema imune e microbiota. (Adaptado de Lu *et al.*, 2021).



Cada espécie de *Eimeria* induz uma resposta específica do hospedeiro em seus respectivos locais de infecção no trato intestinal, com as células T desempenhando um papel importante no desenvolvimento da imunidade. As células T $CD4^+$ e os linfócitos intraepiteliais estão envolvidos em infecções primárias, enquanto as células T auxiliares $CD8$ estão relacionadas às infecções secundárias (Dalloul *et al.*, 2005).

Os parasitas de *Eimeria* induzem respostas imunes inatas robustas em frangos de corte, indicadas pelo aumento do número de macrófagos e monócitos, e aumento da secreção de moléculas efetoras solúveis, como óxido nítrico (NO), citocinas e quimiocinas (Min *et al.*, 2013). Após a exposição inicial aos esporozoítos de *Eimeria*, a resposta imune inata à coccidiose se desenvolve, expandindo-se em complexidade com a participação de vários componentes do sistema imunológico local durante as mudanças no ciclo de vida dos coccídios, seguida pelo fortalecimento da imunidade adaptativa do hospedeiro após exposições subsequentes aos oocistos (Quiroz-Castañeda *et al.* 2015).

O sistema imunológico inato do hospedeiro é composto por células e seus produtos secretados que o protegem contra a infecção microbiana de maneira não específica (Peek; Landman, 2011), desta forma, atuam como primeira linha de defesa, protegendo o hospedeiro contra patógenos invasores. Na fase inicial das infecções, destaca-se a importância da imunidade inata, especialmente devido ao curto período de incubação em várias espécies

hospedeiras (Daszak, 1999; Lillehoj *et al.*, 2007). Um exemplo são os macrófagos, que têm a capacidade de reconhecer esporozoítos sem necessidade de estímulo prévio, desencadeando uma resposta que envolve a produção de monóxido de nitrogênio (NO) (Lillehoj; Li, 2004). No entanto, foi constatado que o parasita pode neutralizar a ativação dos macrófagos ao induzir a produção de IL-10 (Collier *et al.*, 2008).

A microbiota intestinal é um grande aliado para uma melhor resposta no desempenho de frangos de corte. Diversos autores já relatam que uma grande diversidade na microbiota intestinal pode auxiliar o animal a apresentar uma melhor eficiência alimentar (Cox *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2012). Cada região do trato gastrointestinal desenvolve seu próprio perfil microbiano e essa comunidade torna-se mais complexa à medida que os frangos envelhecem (Wielen *et al.*, 2002; Guan *et al.*, 2003; Lu *et al.*, 2003; Amit-Romach *et al.*, 2004). Orso *et al.*, (2021) ao estudarem a microbiota no ceco de frangos de corte desafiados com *Eimeria* spp. e tratados com vacinas ou um ionóforo monovalente, perceberam que não houve uma diminuição da microbiota nos dois tratamentos, porém, observaram que houve uma maior distribuição e maior uniformidade nos frangos suplementados com o ionóforo. Ainda, Orso *et al.* (2021) relatou que observou nos animais tratados com ionóforo um maior peso corporal aos 42 dias, maior ganho de peso e melhor taxa de conversão alimentar do que o grupo de animais que foram vacinados. Segundo Yegani; Korver (2008), vários fatores, como dieta, ambiente e genética, induzem mudanças na microbiota intestinal; o uso de antimicrobianos é um dos fatores mais importantes. Em um outro trabalho, onde se estudou a viabilidade de pintinhos de 1 dia com a microbiota intestinal de um animal adulto saudável, os autores verificaram que estes animais tiveram uma proliferação retardada de *Clostridium perfringens* e, conseqüentemente, uma redução de enterite necrótica, porém, restrições regulatórias tornam impossível a utilização desta abordagem a nível comercial (Schneitz, 2005; Klose *et al.*, 2006).

A imunidade inata é iniciada após o reconhecimento inicial de padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) conservados por receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) nas células epiteliais (Brownlie *et al.*, 2011). Os receptores tipo Toll (TLRs) e os receptores tipo domínio de oligomerização de nucleotídeos (NLRs) são proteínas PRR transmembrana que reconhecem PAMPs específicos, geralmente uma entidade conservada dos patógenos (Kumar *et al.*, 2011). PAMPs são moléculas diversas, como proteínas, lipídios, carboidratos e ácidos nucleicos, derivados de bactérias, vírus, fungos e protozoários. Alguns dos PAMPs mais conhecidos incluem ácidos nucleicos virais, lipopeptídeos, lipopolissacarídeos bacterianos (LPSs), glicolipídios e DNA CpG. Embora os PRRs cognatos

não sejam bem definidos para PAMPs protozoários, eles induzem respostas imunes inatas potentes.

2.3 DESEMPENHO ZOOTÉCNICO

O desempenho zootécnico dos animais é um conjunto de respostas analisadas à campo a respeito do desenvolvimento na vida produtiva do indivíduo. Ganho de peso, consumo de ração, conversão alimentar, e mortalidade são fatores que traduzem o grande impacto que a coccidiose pode trazer para a produção de frangos de corte.

Scheuer *et al.*, (2013) observou o peso de animais desafiados por um *pool* contendo oocistos de *Eimeria* (250.000 de *E. acervulina*, 25.000 de *E. maxima* e 25.000 de *E. tenella*). Ao comparar os animais desafiados ao grupo controle, não houve diferença até o dia 11 de vida no peso médio dos animais, porém, houve diferença significativa nos dias 22, 29 e 39. O ganho de peso médio diário no período de 0-11 dias não diferiu estatisticamente, ao contrário dos demais períodos (0-22 e 0-29) em que foram significativos. A mesma diferença foi observada para consumo de ração e conversão alimentar. Apesar das pesquisas recentes nesta área, essa tendência é observada há mais de 30 anos. Ruff *et al.*, (1980) observou que animais desafiados por inóculos de *Eimeria* spp. tiveram baixo peso corporal e maior conversão alimentar na semana 4 e 8, quando comparados ao grupo controle e, também, à grupos tratados com narasina e monensina. Essas mesmas observações são verificadas por diversos pesquisadores (Zhang *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2018; Vereecken *et al.*, 2021; Long *et al.*, 1988; Bafundo *et al.*, 1989).

Em estudo realizado com frangos de corte desafiados por *E. tenella*, observou-se uma diferença de 3,9% na conversão alimentar de animais tratados com narasina em comparação ao grupo controle positivo e uma pontuação de 2,7 de lesão cecal, 40,7% acima do grupo de animais tratados com narasina (Bafundo *et al.*, 1989). Scores elevados de lesões intestinais, seguindo método descrito por Johnson; Reid (1970) foram observados em diversos estudos em animais que foram desafiados por *Eimeria* spp. (Long *et al.*, 1988; Mcdougald *et al.*, 1987; Scheurer *et al.*, 2013; Ruff *et al.*, 1980; Bafundo *et al.*, 1989; Conway *et al.*, 2001; Hu *et al.*, 2000).

Em um estudo realizado nos Estados Unidos em 1979, foi analisado a ação de anticoccidianos frente a desafio por *E. acervulina*, *E. maxima* e *E. tenella* em poedeiras alojadas em bateria. Nos animais desafiados por *E. acervulina*, houve uma queda de 75% no ganho de peso dos animais no período 0-7 dias e uma queda de 33% no período 0-14 dias, quando comparados ao grupo controle. Pontuações de lesões intestinais foram de 3,7 para os animais desafiados. Já no grupo desafiado por *E. maxima*, houve uma queda no ganho de peso de 70%

no período 0-7 dias e 27% no período 0-14. O score de lesão intestinal resultou em uma média de 3,3. Apesar de ter sido observado um impacto menor no ganho de peso dos animais desafiados por *E. tenella*, os autores relataram o pior impacto de mortalidade dos animais, somando um total de 32, quando comparados ao grupo controle, que não foi observado perda de animais (Ruff *et al.*, 1979). Este mesmo padrão de queda no ganho de peso de animais desafiados é amplamente relatado na bibliografia (Waldenstedt *et al.*, 1999; Kipper *et al.*, 2013; Barrios *et al.*, 2017; Farran *et al.*, 2020; Mariani, 2022).

O impacto na conversão alimentar também é amplamente relatado na bibliografia. Guneratne; Gard (1991) observou que animais alimentados com dietas contendo 60 ppm de narasina e 125 ppm de nicarbazina tiveram significativas melhoras na conversão alimentar, quando comparadas aos animais do grupo desafiados com oocistos de *Eimeria* spp. (143.000 oocistos, sendo 80% de *E. tenella*, 10% de *E. maxima* e 10% de *E. acervulina*) ($p < 0,05$). Ainda segundo Guneratne; Gard (1991), foi observado que a mortalidade no grupo não tratado com anticoccidianos chegou a 3,89% (narasina e nicarbazina apresentaram mortalidades de 2,65% e 2,57% respectivamente). Também, em animais inoculados com oocistos das três espécies de *Eimeria* que mais afetam frangos de corte, é observado que a média de lesões em todo o trato gastrointestinal (duodeno, jejuno-íleo e ceco) atingiram pontuações médias de 10,05 (segundo metodologia proposto por Johnson; Reid, 1970), 72% acima dos animais tratados com 1 ppm de diclazuril (Conway *et al.*, 2001). Este mesmo padrão também foi encontrado por Hu *et al.*, (2000) e por Folz *et al.*, (1989), onde animais desafiados por *Eimeira* spp. tiveram pontuações de lesões intestinais de 2,3 e 2,0 respectivamente, enquanto os animais do controle negativo não pontuaram na lesão gastrointestinal. As consequências dessas lesões intestinais provocadas por *Eimeria* são desde queda no desempenho dos animais até prejuízos financeiros que chegaram em 2016 a valores de 11,3 bilhões de dólares (Blake *et al.*, 2020).

2.4 ANTICOCIDIANOS

Para controlar de forma eficaz a coccidiose em aves, é crucial manter uma vigilância sobre a higiene e a limpeza, além de implementar medidas de biossegurança que restrinjam a entrada de pessoas nas instalações avícolas (Chapman, 2018). Garantir uma ventilação adequada e sistemas de água livres de vazamentos é fundamental para evitar o acúmulo de umidade, que favorece a esporulação dos oocistos, o estágio infectante do ciclo de vida (Chapman *et al.*, 2016).

Apesar desses esforços, a erradicação completa da doença tem se mostrado falha, e os parasitas continuam a persistir nas granjas de frangos de corte. Para prevenir a coccidiose,

algumas estratégias preventivas são adotadas, e incluem a adição de ingredientes farmacêuticos na dieta dos animais, ou na água. Estima-se que a grande maioria dos frangos de corte do mundo receba algum tipo de tratamento com drogas ou sejam submetidos à vacinação (Klotz *et al.*, 2005). A prevenção é o mais indicado, uma vez que a maior parte dos danos causados pela coccidiose ocorre antes que os sinais clínicos se manifestem, e os medicamentos não são capazes de prevenir completamente a infecção (Chapman *et al.*, 2002).

A estratégia de prevenção da coccidiose em frangos através da adição de drogas na ração, conhecida como profilaxia, foi pioneiramente descrita em 1948 com o uso de sulfadimetoxina, o primeiro aditivo alimentar para aves (Grumbles *et al.*, 1948). Nos anos seguintes, muitas outras drogas foram introduzidas e, até a inclusão dos ionóforos na década de 1970, o controle da coccidiose baseava-se no uso de anticoccidianos sintéticos (Ryley; Betts, 1973).

Segundo Allen; Fetterer (2002), os anticoccidianos podem ser classificados em duas categorias e subdividido entre elas:

- (1) Ionóforos ou poliéter, produzidos pela fermentação de *Streptomyces* spp. ou *Actinomadura* spp., agindo por meio de mecanismos gerais de alteração do transporte de íons e desequilíbrio osmótico no parasita:
 - a. Ionóforos monovalentes (monensina, narasina, salinomicina);
 - b. Ionóforos glicosídicos monovalentes (maduramicina, semduramicina);
 - c. Ionóforos divalentes (lasalocida).
- (2) Compostos sintéticos, que são produzidos por síntese química, possuindo um modo de ação específico contra o metabolismo do parasita:
 - a. Inibição da respiração mitocondrial do parasita (decoquinato, clopidol);
 - b. Inibição da via do ácido fólico (sulfonamidas);
 - c. Inibição competitiva da captação de tiamina (amprolium);
 - d. Modo de ação não totalmente elucidado (diclazuril, halofuginona, nicarbazina, robenidina).

Por muitos anos, os ionóforos têm sido a principal escolha no controle da coccidiose porque a resistência a eles se desenvolve lentamente e porque estes fármacos não suprimem completamente o desenvolvimento do parasita, permitindo assim o desenvolvimento de imunidade no hospedeiro após a primeira exposição (Chapman, 1999; Chapman *et al.*, 2010). Eles são caracterizados por múltiplos anéis de tetraidrofurano que estão conectados na forma de grupos espiroquetais e são eficazes contra os estágios de ciclo de vida assexuado e sexual dos coccídeos, perturbando o transporte normal de íons através das membranas superficiais de

esporozoítos ou trofozoítos iniciais (Augustine *et al.*, 1992; Smith *et al.*, 1983; Smith II; Strout, 1980). Os ionóforos não são ativos contra a maioria das bactérias transmitidas por alimentos de aves, como a *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. e *Campylobacter* spp., e, portanto, não estão incluídos na lista de antimicrobianos de importância médica da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tang *et al.*, 2017; Who, 2017).

Essas drogas têm uma margem de segurança bastante estreita (Dowling, 1992) e, em sua grande maioria, não podem ser administrados junto de antibióticos terapêuticos. Entre esses estão a tiamulina (Umemura *et al.*, 1984, Islam *et al.*, 2009), cloranfenicol, eritromicina, oleandromicina (Broz; Frigg, 1987; Perelman *et al.*, 1986; Umemura *et al.*, 1984) e certas sulfonamidas, já que pode causar intoxicação, seguida de manifestações clínicas temporárias graves (Dowling, 1982; Schuhmacher *et al.*, 2006). Além disso, os ionóforos são incompatíveis com alguns antioxidantes (Dowling, 1992; Laczay *et al.*, 1989; Laczay *et al.*, 1988; Peek; Landman, 2011; Umemura *et al.*, 1984).

Ionóforos monovalentes podem formar complexos solúveis em lipídios com cátions de sódio e potássio, enquanto os ionóforos divalentes podem ligar-se apenas aos cátions de cálcio e magnésio (Wang *et al.*, 2006). Os ionóforos poliéteres interrompem o desenvolvimento de esporozoítos aumentando a concentração de íons Na^+ intracelular. Além disso, eles aumentam a atividade de Na^+ , K^+ e ATPase (Wang *et al.*, 2006) e agem sobre os merozoítos, causando a ruptura da membrana celular (Mehlhorn *et al.*, 1983).

Uma alternativa para aumentar a eficiência dos anticoccidianos dentro da produção avícola, é através de combinações entre as diferentes categorias deles. Existem diversas combinações de anticoccidianos que podem ser empregados para o controle da coccidiose. Segundo Soave (2011), pode ser usada combinações de químico-ionóforo, ionóforo-químico e químico-químico, buscando o melhor efeito de associação entre essas combinações (Diniz *et al.*, 2009).

O mercado internacional de anticoccidianos para aves é de aproximadamente US\$ 1 bilhão (Dubey, 2019). A estimativa aponta que os prejuízos causados pela coccidiose são superiores a US\$ 3 bilhões (Williams, 1999; Shirley *et al.*, 2007). Na União Europeia, produtos químicos são raramente utilizados, exceto pela combinação narasina+nicarbazina (ionóforo/sintético). Por outro lado, os Estados Unidos utilizam rotação de moléculas em seus programas de controle da coccidiose. Os ionóforos salinomicina, narasina, monensina, lasalocida, maduramicina e semduramicina, e os medicamentos anticoccidianos químicos robenidina, decoquinato, halofuginona, nicarbazina e diclazuril são licenciados na UE como aditivos zootécnicos para ração sob a regulamentação 1831/2003/EC em espécies onde a

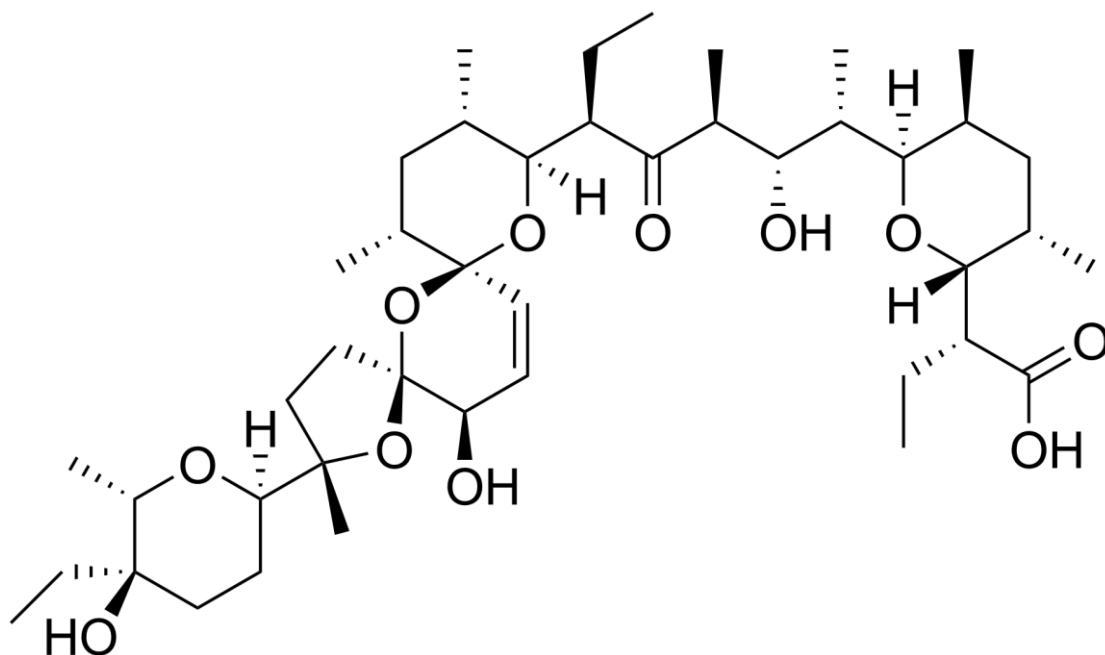
coccidiose é sistemática por razões biológicas e zootécnicas, como é o caso das aves (Dubey, 2019).

Nos Estados Unidos, a rotação entre sintéticos e ionóforos são padrão nos sistemas intensivos de produção de frangos de corte. Diferente da União Europeia (Castanon, 2007), o uso de antibióticos promotores de crescimento é permitido nos Estados Unidos. No entanto, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA vem aumentando o controle sobre o uso de antibióticos importantes, eliminando o uso deles para promoção de crescimento. Além disso, em 2017, os Estados Unidos restringiram o uso de antibióticos importantes na ração para Diretrizes de Alimentação Veterinária (VFDs) que requerem supervisão veterinária. O uso de um medicamento VFD na ração é permitido apenas sob a supervisão profissional de um veterinário licenciado, enquanto a administração na água potável ainda requer receita médica. Essa restrição levou à retirada de alguns anticoccidianos antigos, pois todas as novas registradas de VFD eram necessárias, especialmente para produtos combinados (Dubey, 2019).

2.5 NARASINA

A narasina (Figura 3) é um antibiótico poliéter (Elanco Products Co., Indianapolis, IN), obtido a partir de *Streptomyces aureofaciens*. É um derivado da salinomicina, com um grupo metil adicional, portanto, alternativamente chamado de (4S)-4-metil salinomicina (Jeffers *et al.*, 1988). Este medicamento é tradicionalmente utilizado no controle da coccidiose desde a década de 1980 (Ruff *et al.*, 1980; Izquierdo *et al.*, 1987; Jeffers *et al.*, 1988).

Figura 3. Estrutura molecular da narasina (Elanco Products Co., Indianapolis, IN).



A narasina, assim como os demais anticoccidianos ionóforos, atuam no transporte de cátions mono ou divalentes (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) através das membranas celulares, induzindo danos osmóticos nos esporozoítos e merozoítos (Shumard; Callender, 1967). Ela também tem sido um dos antimicrobianos mais utilizado na produção comercial de aves, não só pelo seu efeito anticoccidiano, mas também como promotor de crescimento em ambientes livres de *Eimeria*, devido ao seu efeito positivo na conversão alimentar (Branuius, 1985; Waldenstedt; Elwinger, 1995; Chapman, 2001; Johansson *et al.*, 2004). Brennan *et al.* (2001) mostraram que a narasina também é eficaz na prevenção da enterite necrótica em frangos de corte.

A literatura traz a luz diversas configurações de como a narasina pode ser empregada na alimentação de frangos de corte. Vereecken *et al.* (2021) observaram que, ao associar narasina e nicarbazina (sintético), observa-se uma melhora no ganho de peso e na conversão alimentar, quando comparados ao grupo de animais que receberam somente narasina, salinomida, monensina ou monensina e nicarbazina, porém, sem diferença estatística ($p > 0,05$). Porém, Long *et al.* (1988) descreve que observou uma melhora no ganho de peso e na conversão aos 28 dias, 45 dias e 50 dias de idade dos animais tratados com uma associação de narasina (10 ppm) e nicarbazina (10 ppm) quando comparados a animais tratados somente com narasina (70 ppm) ou nicarbazina (125 ppm) ($p < 0,05$). Em outro estudo, onde foi verificado o desempenho de frangos de corte desafiados por *Eimeria* spp., os autores observaram uma melhor conversão alimentar e melhor peso dos animais aos 27 dias de vida quando tratados com uma associação de narasina/nicarbazina, quando comparados ao grupo tratado com monensina/nicarbazina

($p < 0,05$) (Farran *et al.*, 2020). Considerando a ampla variedade de combinações de medicamentos disponíveis na indústria, uma análise mais abrangente dos estudos existentes pode contribuir significativamente para uma compreensão mais clara sobre como essas combinações de medicamentos podem ser eficazes no controle da coccidiose em frangos de corte.

2.6 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE NA PRODUÇÃO ANIMAL

As revisões sistemáticas estão ganhando importância devido ao aumento significativo no volume e na diversidade de informações disponíveis na literatura, o que torna desafiadora a contextualização de problemas e a interpretação de resultados. A meta-análise é a combinação de vários estudos, com a finalidade de obter respostas e analisar variáveis, possibilitando estimar com maior precisão o efeito dos tratamentos, além de aumentar o tamanho amostral e a força da estatística nos dados (Lovatto *et al.*, 2007). Pode-se afirmar, então, que a meta-análise é um estudo observacional da evidência, balizado na aplicação do método estatístico à uma revisão sistemática. Sua finalidade é resumir os resultados encontrados por meio de análise estatística, visando reduzir a subjetividade aos métodos tradicionais de revisão narrativa (Ramalho, 2005; Santos; Cunha, 2013).

O uso de meta-análise na produção animal vem sendo cada vez mais empregado, porém, sua aplicação deve ser de forma coerente, sem nuances e, principalmente, seguir etapas metodológicas pré-estabelecidas (Santos *et al.*, 2020). Portanto, é crucial estabelecer os objetivos do estudo, determinar os critérios de seleção a serem elencados na formação da base de dados, avaliar a elegibilidade e a qualidade dos artigos selecionados, analisar o comportamento dos dados para obter uma resposta abrangente do problema, formular hipóteses a serem exploradas e, por fim, examinar os dados utilizando técnicas estatísticas adequadas (St-Pierre, 2007).

A utilização de meta-análise proporciona a ampliação de resultados, além de aumentar a robustez dos dados, contribuindo para o avanço de pesquisas na produção animal. Analisar a interação da narasina com outros medicamentos na produção de frangos de corte possibilita verificar de forma mais abrangente a aplicação dessas interações, bem como entender a sinergia entre eles e os benefícios no controle de parasitas nos animais. Entender as doses utilizadas a campo e o impacto no desempenho das aves possibilita analisar os benefícios da adição dessas moléculas, bem como proporcionar uma melhor rotação da utilização desses medicamentos e possibilitar um entendimento melhor da resistência de parasitas frente aos anticoccidianos disponíveis.

3. OBJETIVO

A coccidiose é a doença de maior impacto econômico na avicultura moderna, isso através da redução do desempenho dos animais e do custo com a utilização de anticoccidianos para o tratamento e controle da mesma. Apesar da disponibilidade de anticoccidianos no mercado e a possível associação entre esses medicamentos para combater os parasitas e diminuir a pressão de infecção nas instalações, questões como resistência a estes medicamentos é uma realidade que está presente e preocupa cada vez mais nutricionistas e sanitaristas. Compreender e mensurar a efetividade dos produtos e combinações é de suma importância para o desenvolvimento de uma produção mais sustentável e de qualidade. Portanto, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática a fim de verificar a resposta do uso da narasina individual e/ou em associação com outros medicamentos no controle da coccidiose e no desempenho de frangos de corte, além de comparar a eficácia da mesma em relação a outros produtos disponíveis no mercado.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Para a revisão sistemática deste estudo, foi realizada uma busca de artigos científicos nas bases de busca Scopus, Pub Med e Web of Science, com base na metodologia PICO, indicando População, Interesse e Contexto da pesquisa (Schardt *et al.*, 2007). A chave de busca empregada no estudo utilizou uma combinação de palavras em inglês para definir a população (“chicken*” OR “broiler*”), interesse (“narsin”) e contexto (“coccidiosis” OR “eimeria”). A busca foi realizada em agosto de 2023.

Os artigos obtidos através da busca nos bancos de dados foram exportados para o *software* Mendley, que permitiu organizar as referências bibliográficas obtidas nas bases indexadoras. O fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) foi seguido para a realização da seleção dos artigos (Moher *et al.* 2009). Para a seleção dos estudos encontrados nos sites de busca, foram avaliados título, palavras-chave e resumo seguindo os seguintes critérios:

1. Estudos escritos em inglês com experimentos realizados com frangos de corte;
2. Estudos que apresentassem grupos de animais infectados (controle positivo) por *Eimeria* spp.;
3. Estudos com pelo menos um tratamento utilizando a molécula narasina sem associação com outras moléculas;
4. Estudos onde trouxessem resultados de desempenho dos animais (ganho de peso, consumo de ração e conversão alimentar).

4.1 CONSTRUÇÃO DA BASE DE DADOS

Após a seleção dos estudos aptos para entrar na base de dados, os artigos foram transferidos para uma planilha Microsoft Excel[®], onde cada linha representava um tratamento e cada coluna representava uma variável.

Para cada estudo e tratamento, foram aplicados códigos moderadores:

- a) Código geral (efeito do estudo), onde cada estudo dose-resposta recebeu um número sequencial;
- b) Código-inter, composto pelo número do código geral mais um número sequencial representando o tratamento (ex: artigo 1, tratamento 01 – 1 + 01 = 101).

A fim de reduzir a variabilidade entre os estudos que foram incluídos no banco de dados como ano de publicação, genética e número de animais testados, foi feita uma relativização dos resultados, considerando o tratamento controle negativo (animais que não foram desafiados

nem tratados) como 100% e comparando este com os demais tratamentos. Através deste método, foram obtidos resultados como ganho de peso médio diário (GPD), consumo médio diário de ração (CMR) e conversão alimentar (CA).

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados relevantes de cada estudo selecionado foram inseridos em tabelas predefinidas. Informações sobre a publicação, design, desempenho, país do experimento foram algumas das variáveis coletadas. Em seguida, os dados foram categorizados usando um código sequencial para classificação, ajustes na análise de variância-covariância e submetidos a análise estatística. Este código sequencial foi usado como variável moderadora na análise com o propósito de considerar a variabilidade dos estudos compilados, artigos, efeitos inter e intra também.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o Minitab (Minitab para Windows, v. 19). As relações entre variáveis predeterminadas (por exemplo, características experimentais: idade dos animais; e desempenho dos animais: consumo de ração, ganho de peso corporal) foram acessadas usando gráficos de dispersão. Este procedimento foi realizado para avaliar a qualidade do banco de dados e observar a coerência biológica dos dados. Informações ou padrões incomuns foram revisados no banco de dados. Outliers não foram removidos, pois podem representar respostas patológicas e maior variabilidade pode ser esperada no desempenho dos animais desafiados.

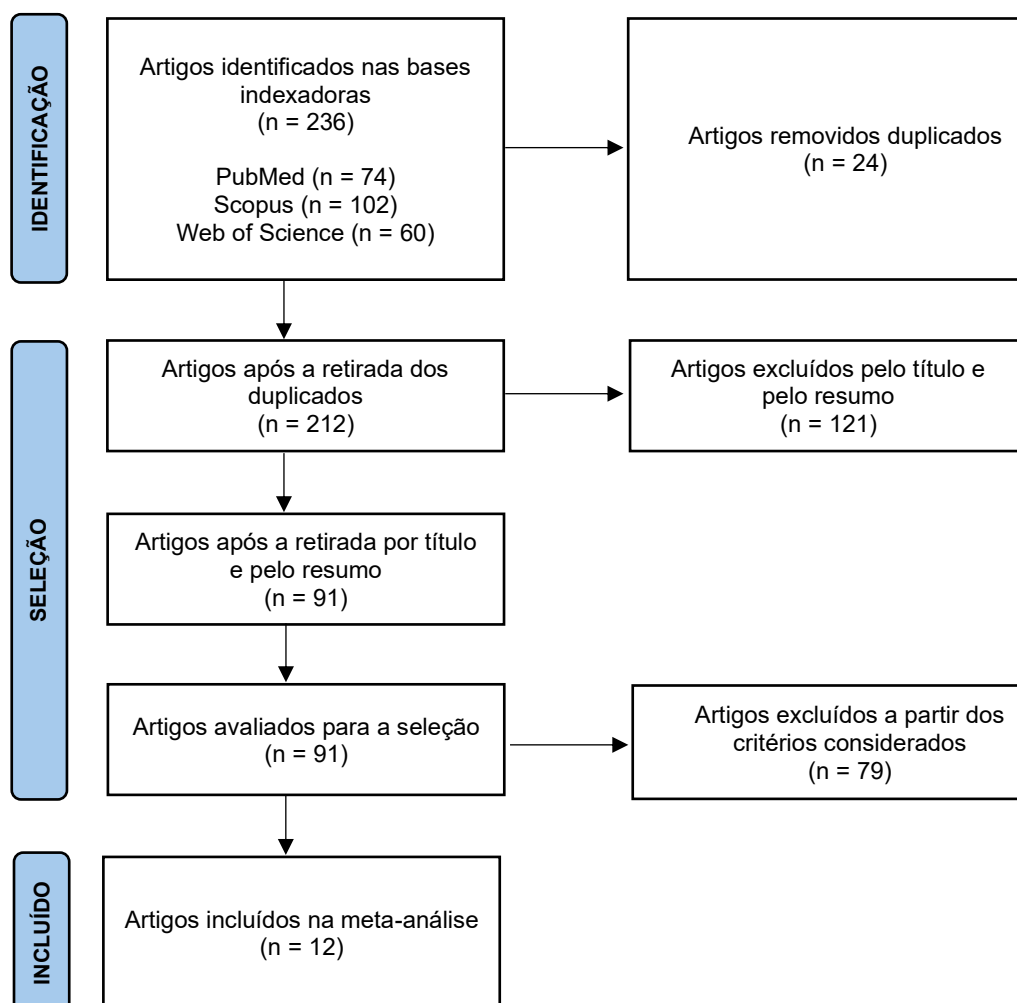
Estatísticas descritivas e análises gráficas foram utilizadas para caracterizar o banco de dados. Em seguida, as análises de variância foram realizadas usando o procedimento 'General Linear Model' para comparar os tratamentos. Algumas comparações apresentadas no contexto deste estudo não foram submetidas a análise de variância pela baixa disponibilidade de dados (n). Nestes casos, foram mantidas apenas as estatísticas descritivas.

5. RESULTADOS

5.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O diagrama PRISMA descrevendo os estudos encontrados em cada etapa da busca na literatura está apresentado na Tabela 1. Ao total, 236 artigos foram encontrados nas bases de dados digitais PubMed, ScienceDirect e Web of Science. Após essa busca, os trabalhos foram transferidos para um gerenciador de referências e, com o auxílio deste, 24 referências duplicadas foram removidas. A partir da avaliação do título e resumo de cada estudo, 121 foram removidos porque não se enquadravam no escopo estabelecido. A maior parte dos estudos foram removidos porque apresentavam controle positivo (animais infectados e não tratados) sem apresentar o controle negativo (animais não tratados e não infectados), tratamentos com narasina em associação com outra molécula (e não somente a narasina), trabalhos que não apresentavam a dose dos anticoccidianos e estudos que traziam somente lesões intestinais como resposta. Após essas exclusões, 12 estudos foram selecionados e incluídos na meta-análise.

Tabela 1. Diagrama de fluxo PRISMA (adaptado de Page M. J. *et al.*, 2020).



A base de dados ocupou 570 linhas da planilha, onde cada uma era associada a um tratamento das publicações originais, porém, alguns tratamentos ocuparam mais de uma linha quando as medidas foram tomadas repetidamente ao longo do tempo (fases dos animais).

A maioria dos estudos foi realizada no Estados Unidos com 6 trabalhos, seguido da Suécia com 2 trabalhos publicados, com uma janela de publicação entre 1979 e 2021 (Figura 4; Tabela 2). Os artigos selecionados incluíram 24.130 animais, sendo 2,1% fêmeas, 8,1% machos, 74,5% de animais mistos (machos e fêmeas) e 15,3% dos trabalhos não citaram o sexo dos animais testados, com idades média inicial e final de 4 e 25 dias, respectivamente. Apenas dois estudos foram incluídos na base com um n maior que 3.000 animais (3.200 e 17.384). Do número total de aves utilizadas, as genéticas que mais se destacaram foram Cobb e Ross.

Os animais foram desafiados por diversas *Eimerias* spp., sendo *E. acervulina*, *E. maxima* e *E. tenella* as que mais se destacam (Tabela 2). Com relação aos anticoccidianos testados, há uma vasta lista de moléculas como narasina, monensina, salinomocina, nicarbazina, dentre outros e, também, associações como narasina+nicarbazina e monensina+nicarbazina (Tabela 3).

Figura 4. Origem dos estudos que serviram para a construção do banco de dados

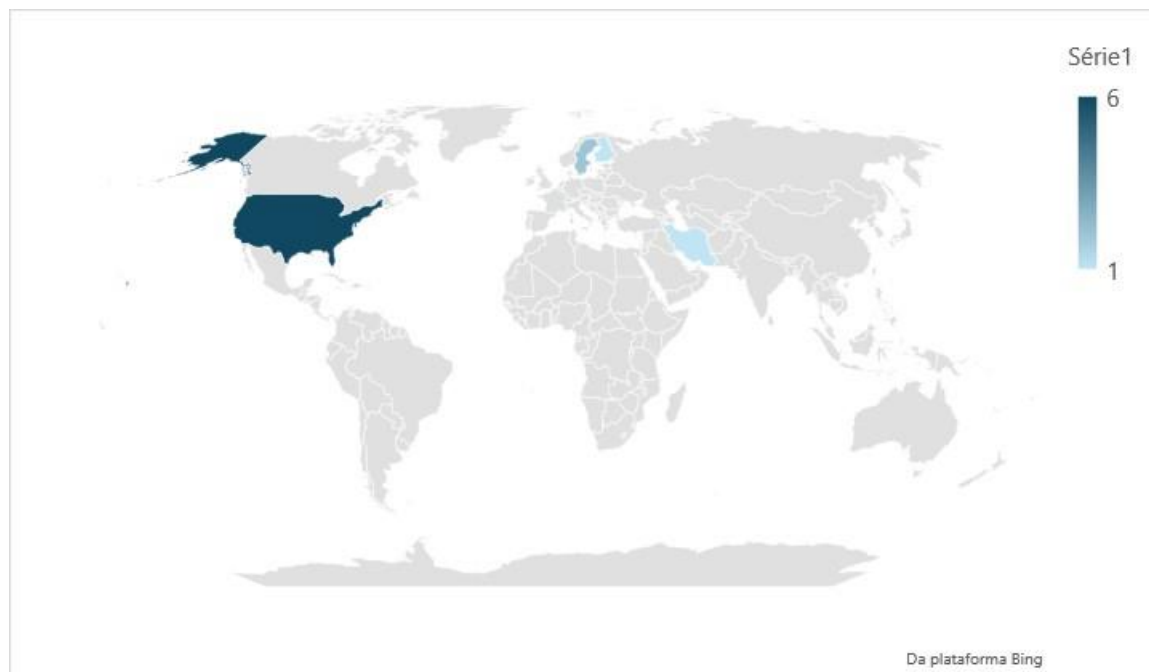


Tabela 2. Descrição da base de dados pelo desafio por *Eimeria* em frangos de corte.

Referência			Desafio						
Co ¹	Autor	Ano	Acer ²	Bru ³	Max ⁴	Mit ⁵	Nec ⁶	Pra ⁷	Ten ⁸
1	Vereecken	2021	+	-	+	-	-	-	+
2	McDougald	1987	+	+	+	+	+	-	+
3	Scheurer	2013	+	-	+	-	-	-	+
4	Ruff	1980	+	+	+	+	-	+	+
5	Whelan	2019	-	-	+	-	-	-	-
6	Waldenstedt	1999	+	-	+	-	-	+	+
7	Waldenstedt	1999	-	-	+	-	-	-	+
8	Ruff	1979	+	+	+	-	+	-	+
9	Kamini	2018	+	+	+	+	+	+	+
10	Barrios	2017	-	-	+	-	-	-	-
11	Hu	2000	+	-	+	-	-	-	-
12	Guneratde	1991	+	-	+	-	-	-	+

¹Codagem do artigo; ²*Eimeria acervulina*; ³*Eimeria brunetti*; ⁴*Eimeria maxima*; ⁵*Eimeria mitis*; ⁶*Eimeria necatrix*; ⁷*Eimeria praecox*; ⁸*Eimeria tenella*.

Tabela 3. Descrição da base de dados pelos anticoccidianos testados.

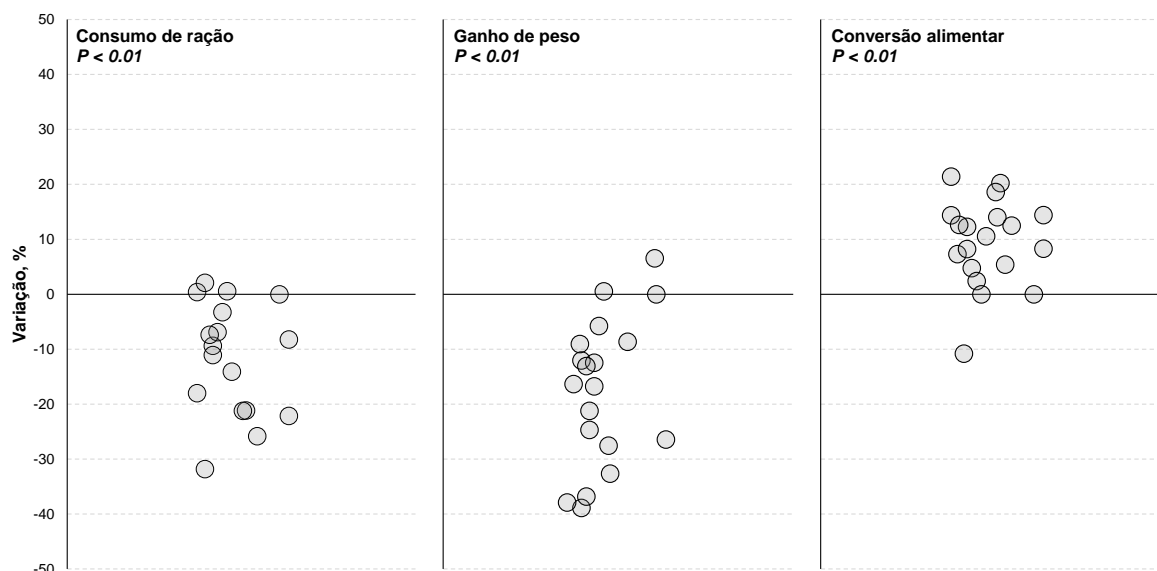
Referência			D ²	Anticoccidiano					
Co ¹	Autor	Ano		Mon ³	Nar ⁴	Nic ⁵	Sal ⁶	Nar+Nic ⁷	Out ⁸
1	Vereecken	2021	14	+	+	-	+	+	+
2	McDougald	1987	1	+	+	-	-	-	+
3	Scheurer	2013	14	-	+	-	-	-	-
4	Ruff	1980	1	+	+	-	-	-	-
5	Whelan	2019	12	-	+	-	-	-	-
6	Waldenstedt	1999	10	-	+	-	-	-	+
7	Waldenstedt	1999	3	-	+	-	-	-	+
8	Ruff	1979	1	+	+	-	-	-	-
9	Kamini	2018	2	-	+	-	-	-	-
10	Barrios	2017	14	+	+	+	+	+	+
11	Hu	2000	13	+	+	-	+	-	+

¹Codagem do artigo; ²Dia de inoculação; ³Monensina; ⁴Narasina; ⁵Nicarbazina; ⁶Salinomicina; ⁷Narasina+Nicarbazina; ⁸Outros.

5.2 META-ANÁLISE

O impacto no desempenho dos animais desafiados por coccidiose é verificado na Figura 5 e Tabela 4. Os animais apresentaram uma redução no consumo de ração de 12% quando comparado aos animais do grupo controle ($P < 0,01$). O ganho de peso alcançou uma redução de 23% ($P < 0,01$) quando comparados ao grupo não desafiado. Já para a conversão alimentar, houve um prejuízo de 12% para a variável ($P < 0,01$).

Figura 5. Impactos negativos¹ da coccidiose no desempenho dos frangos de corte



¹Cada símbolo no gráfico representa a comparação (variação, %) entre dois tratamentos ('desafiado' *versus* 'não desafiado') no banco de dados. Apenas os tratamentos 'controle' (sem aditivos ou medicamentos destinados ao controle da coccidiose) foram considerados.

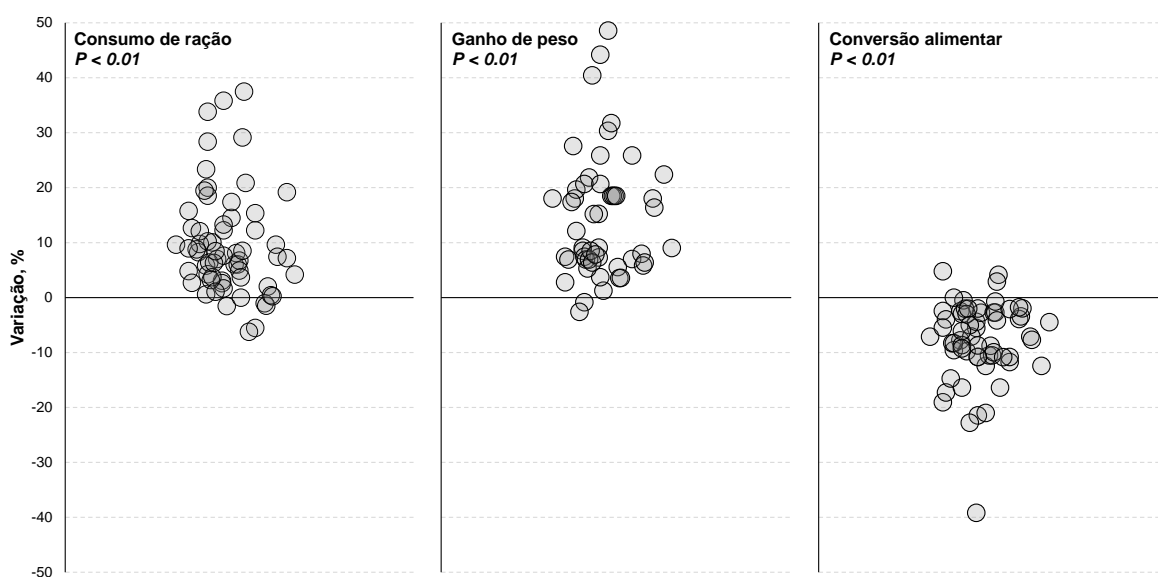
Tabela 4. Estatística descritiva do desempenho dos animais desafiados por coccidiose.

Variável	Média	EP ⁴	DP ⁵	Q1 ⁶	Mediana	Q3 ⁷
ADFI ¹	-12,33	2,54	10,56	-19,56	-10,21	-4,17
ADG ²	-23,64	4,73	21,15	-30,08	-18,99	-9,80
FCR ³	12,83	3,48	15,19	5,39	12,27	14,41

¹Consumo de ração; ²Ganho de peso; ³Conversão Alimentar; ⁴Erro padrão da média; ⁵Desvio padrão; ⁶Quartil 1; ⁷Quartil 3.

O efeito da narasina em relação ao impacto da coccidiose nos animais desafiados são apresentados na Figura 6 e Tabela 5. Houve uma melhora no consumo de ração de 4,84% nos animais tratados com narasina ($P < 0,01$). Houve também uma melhora no ganho de peso dos animais suplementados com narasina quando comparados ao grupo desafiado e não tratado de 12,96% ($P < 0,01$). Para a conversão alimentar, as aves desafiadas e tratadas com narasina apresentaram uma redução de 12,35% ($P < 0,01$).

Figura 6. Efeito da narasina¹ sobre os impactos da coccidiose no desempenho dos frangos de corte



¹Cada símbolo no gráfico representa a comparação (variação, %) entre dois tratamentos ('desafiado' versus 'desafiado e tratado com narasina') no banco de dados.

Tabela 5. Estatística descritiva do desempenho dos animais desafiados por coccidiose e tratados com narasina.

Variável	N ⁴	Média	EP ⁵	Q1 ⁶	Mediana	Q3 ⁷
ADFI ¹	143	4.84	1,20	-0,62	4,83	10,57
ADG ²	183	12.962	0,833	5,056	9,573	18,519
FCR ³	170	-12,35	1,22	-13,51	-8,00	-3,35

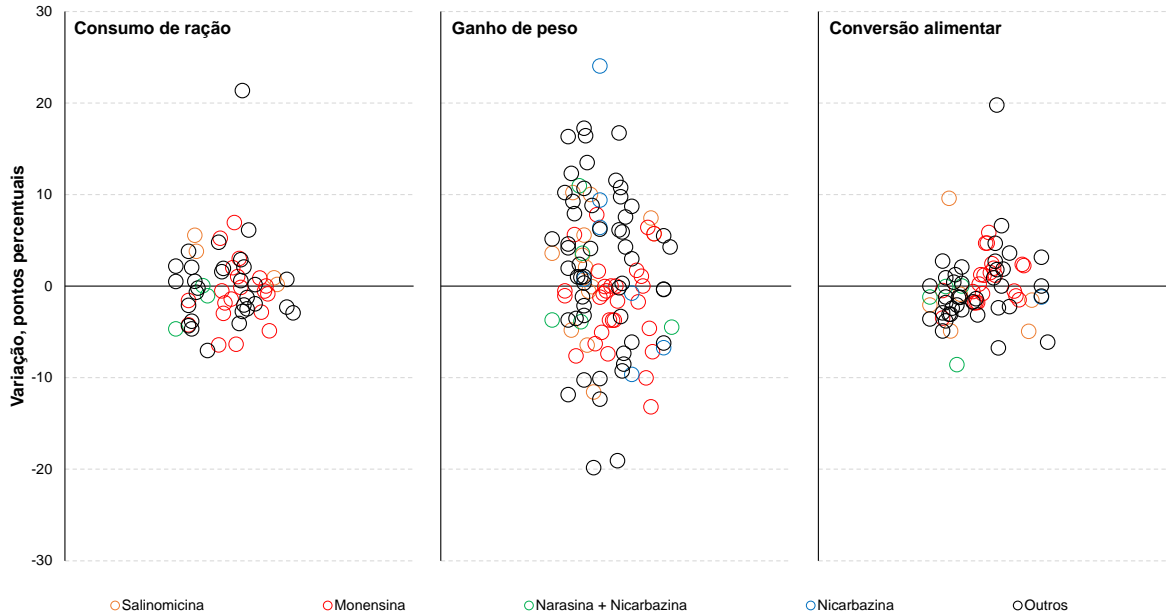
¹Consumo de ração; ²Ganho de peso; ³Conversão Alimentar; ⁴Número amostral; ⁵Desvio padrão; ⁶Quartil 1; ⁷Quartil 3.

A comparação da narasina com outros antimicrobianos não foi realizada neste estudo por conta da alta heterogeneidade nos estudos originais. A limitada disponibilidade de dados

(por exemplo, muitas comparações entre moléculas foram feitas em apenas um estudo) impediu que comparações robustas fossem realizadas e, por isso, essa comparação não será abordada neste documento.

A Figura 7 mostra o impacto da narasina e de outros medicamentos no desempenho de frangos de corte desafiados por *Eimeria* spp. Pode-se perceber, através da figura uma grande variabilidade no consumo de ração, ganho de peso e conversão alimentar quando desafiados por coccidiose e tratadas com diferentes moléculas de ionóforos e/ou sintéticos. O mesmo medicamento pode apresentar uma grande melhora no desempenho zootécnico em um estudo e, em outro, pode apresentar uma piora nesses parâmetros em outro. Isso se dá porque, neste estudo, houve trabalhos desde 1979 até 2021 que entraram na base, introduzindo uma grande variabilidade nos resultados como genética, idade dos animais, tempo de produção e, principalmente, a dosagem do medicamento utilizado e o método de infecção dos animais testados (gavagem, cama contaminada, pressão de infecção).

Figura 7. Comparação entre o efeito da narasina¹ e de outros produtos sobre os impactos negativos da coccidiose no desempenho dos frangos de corte.



¹Cada símbolo no gráfico representa a comparação (variação, pontos percentuais) entre dois tratamentos ('desafiado e tratado com narasina' versus 'desafiado e tratado com outro produto') no banco de dados.

6. DISCUSSÃO

O impacto da coccidiose no desempenho dos animais, quando não medicados ou tratados é claramente evidenciado nos resultados obtidos neste trabalho. Em estudos, a fim de verificar a eficácia ou não de determinado anticoccidiano, deve-se estar atento se o desafio foi suficiente para os animais manifestarem impactos nos índices zootécnicos, como consumo de ração, ganho de peso e conversão alimentar. Nos estudos selecionados para esse trabalho, o desempenho dos animais que foram desafiados demonstrou esse impacto negativo, como redução do consumo em 12%, queda no ganho de peso de 23% e aumento da conversão alimentar em 12%, quando comparados aos animais que não foram desafiados e não foram tratados, como já demonstrado em diversos outros trabalhos e meta-análises sobre os impactos negativos que a coccidiose tem sobre o desempenho zootécnico dos animais (Kipper *et al.*, 2013).

A coccidiose, causada principalmente pelas *E. acervulina*, *E. maxima* e *E. tenella* apresenta uma grande capacidade de impactar negativamente no desempenho de frangos de corte. Isso é percebido pela capacidade de lesionar a mucosa do duodeno, jejuno-íleo e ceco dos animais, destruindo suas células de absorção (enterócitos) e prejudicando a absorção de nutrientes (Madlala *et al.*, 2021). Com as lesões intestinais, os animais reduzem o consumo, impactando no ganho de peso e piorando a conversão alimentar, quando comparado aos animais que não foram desafiados. Esse prejuízo no desempenho zootécnico dos animais não é sob responsabilidade somente da coccidiose porque, uma vez que a *Eimeria* começa a comprometer as vilosidades do trato gastrointestinal, acaba ocasionando o desequilíbrio da microbiota intestinal, o que pode levar a proliferação de outros patógenos como a *Campylobacter jejuni* e o *Clostridium perfringens* (Macdonald *et al.*, 2019; Collier *et al.*, 2008).

Geralmente, animais mais jovens são mais vulneráveis às *Eimeria* spp., apresentando de forma mais rápida sinais clínicos da doença, quando comparados aos animais mais velhos. Aves mais jovens, após se recuperarem da infecção, podem apresentar uma compensação no desempenho zootécnico, porém, o potencial de produtividade é permanentemente comprometido (Silva *et al.*, 2022).

Quando os animais são tratados com algum anticoccidiano, é notável, tanto em alojamentos experimentais quanto a campo a diferença nos índices zootécnicos (Wang *et al.*, 2018; Vereecken *et al.*, 2021). Isso vai de acordo com os resultados encontrados nessa revisão, onde animais desafiados por *Eimeria* e tratados com narasina conseguiram aumentar o consumo

de ração em 4%, aumentar o ganho de peso em quase 13% e reduzir a conversão alimentar em 12%, quando comparados aos animais desafiados e não tratados.

A narasina é utilizada como um aditivo alimentar na dieta dos animais, prevenindo a doença e, também, tratando a coccidiose subclínica e sendo, assim, um dos principais aditivos utilizados na avicultura. A dosagem deve ser seguida conforme o fabricante, porém, ao verificar na meta-análise, as dosagens variaram entre 40 e 120 ppm, sendo a dose de 70 ppm a mais utilizada. Por ser um ionóforo, a narasina tem como ponto de ação a membrana plasmática, induzindo danos osmóticos nos parasitas (Chapman, 2001). Por conta do curto ciclo de vida dos animais na produção de frangos de corte, a narasina também é utilizada nos programas preventivos para o controle da coccidiose, visando eliminar completamente oocistos de *Eimeria* no trato gastrointestinal. Com isso, a molécula também assume o papel de promotor de crescimento para as aves livres de coccidiose, sendo utilizado na prevenção da entrada desse e de outros parasitas na produção e melhorando a conversão alimentar dos animais alimentados com esse aditivo (Waldenstedt; Elwinger, 1995; Johansson *et al.*, 2004). Uma melhor conversão alimentar está diretamente relacionada com uma melhor eficiência na utilização da dieta, uma vez que a narasina não permite a proliferação da *Eimeria* spp. no trato gastrointestinal, com isso auxiliando na manutenção da integridade do mesmo e por consequência melhorando a digestão da dieta.

Jeffers *et al.* (1988), ao estudar a eficácia anticoccidiana da narasina, verificou que animais desafiados e tratados com narasina apresentaram uma melhora no ganho de peso, quando comparados aos animais desafiados e não tratados. No seu estudo, embora aumentos na concentração da narasina aumentaram significativamente o ganho de peso dos animais, esse padrão não foi observado utilizando concentrações de 60, 80 e 100 ppm em aves infectadas com isolados de *Eimeria* spp. coletadas a campo.

Os efeitos de outros anticoccidianos e possíveis combinações também foram avaliados nos estudos originais como alternativa no tratamento da coccidiose. A monensina foi um dos anticoccidianos mais estudados no banco de dados (78 artigos). A monensina, assim como a narasina, também é um ionóforo e seu mecanismo de ação é diretamente na membrana celular do parasita. A combinação narasina+nicarbazina também foi bastante utilizada nos estudos (11 artigos). Esses dois anticoccidianos unem um ionóforo e um sintético, com diferentes modos de ação. A nicarbazina foi o primeiro medicamento com verdadeira atividade de amplo espectro no controle da coccidiose desde 1955. E, em granjas comerciais, a sinergia entre essas duas moléculas vem sendo largamente utilizado a vários anos. A nicarbazina apresenta uma margem de segurança bastante pequena porque ela perturba o equilíbrio de íons e água, aumentando o

risco de estresse térmico em locais quentes e úmidos (Keshavarz; Mcdougald, 1981). Para frangos de corte, não há risco para intoxicação, porém, para poedeiras, pode desencadear sintomas como descoloração de ovos e casca marrom, manchas nas gemas, redução da eclodibilidade e queda na produção de ovos (Jones *et al.*, 1990).

A salinomicina foi estudada em X artigos. Essa molécula é isolada do *Streptomyces albus* e, além de apresentar uma boa resposta no controle da coccidiose, a salinomicina também apresenta um efeito positivo no controle de bactérias gram-positivas (Miyazaki *et al.*, 1974). Ela é um ionóforo com seletividade nos íons alcalinos mas com uma preferência pelo potássio, interferindo no potencial da membrana e, assim, resulta num efluxo de íons K^+ das mitocôndrias e do citoplasma. A literatura apresenta a salinomicina como o ionóforo menos tóxico de todas as moléculas disponíveis hoje (Oehme; Pickrell, 1999). Outras substâncias, como os ionóforos maduramicina (3-8 ppm) e lasalocida (90 ppm), além de moléculas sintéticas como clopidol (125 ppm), amprolium (125 ppm) e diclazuril (1-2 ppm) também foram testadas. A comparação destas moléculas com a narasina não foi possível por conta de grande limitação na disponibilidade de dados.

Vereecken *et al.* (2021) observaram um melhor ganho de peso nos animais desafiados e tratados com narasina quando comparados aos animais desafiados e tratados com monensina ($P < 0,05$). Quando comparados os animais desafiados e tratados com monensina, não foi observado diferença entre os tratamentos ($P > 0,05$). Com um menor consumo de ração, os animais acabam não recebendo a quantidade total de nutrientes dos quais precisam proveniente da dieta, acarretando também em seu menor ganho de peso, como visto anteriormente. Barrios *et al.* (2017) ao comparar o efeito da narasina e monensina, observou que animais infectados e tratados com narasina obtiveram melhor ganho de peso no período 12-20 dias.

Vereecken *et al.* (2021) e Barrios *et al.* (2017) observaram que a combinação entre narasina e nicarbazina também apresentaram um melhor ganho de peso e, também, ambos os tratamentos resultaram na melhora do ganho de peso, quando comparados aos animais infectados e não tratados com anticoccidiano.

Em geral, o uso de ionóforos e sintéticos no controle da coccidiose em frangos de corte é amplamente difundido e, também, é uma das principais formas de controle do protozoário. A adoção de rodízios e/ou associação entre esses medicamentos é amplamente utilizada em granjas comerciais, porém, este mesmo sistema não é aplicado na pesquisa. Estes rodízios ajudam a reduzir resistência da coccidiose, problema este que já é uma realidade na China, Estados Unidos e Irã (Lan *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2022; Bafundo *et al.*, 2008; Arabkhazaeli *et al.*, 2013). Em um ambiente experimental, geralmente utiliza-se novas camas no momento

da introdução de um novo lote e, em geral, não há resultados da eficácia dos ionóforos e/ou sintéticos em lotes utilizando a mesma cama e o mesmo tratamento contra a coccidiose. Por isso, são necessários mais estudos a fim de compreender melhor como determinadas associações se comportam em granjas comerciais, bem como cada anticoccidiano impacta na produção diante de diversas variáveis encontradas a campo, como amplitude térmica, pressão de infecção e dosagem do medicamento. Entender a sinergia entre as variáveis é de extrema importância para determinar estratégias a campo no combate da coccidiose e melhorar o desempenho dos frangos de corte.

7. CONCLUSÃO

A narasina é amplamente reconhecida como um dos principais anticoccidianos disponíveis no mercado, sendo um aliado essencial no combate aos protozoários do gênero *Eimeria* spp. Sua ação contribui para a redução da colonização desses parasitas no trato gastrointestinal das aves, além de diminuir a pressão de infecção em granjas comerciais, o que, por sua vez, melhora parâmetros importantes como consumo alimentar, ganho de peso e conversão alimentar.

Compreender como a narasina atua sob diversas condições, bem como comparar seu desempenho com outros ionóforos e compostos sintéticos, é fundamental para aprimorar o desempenho dos animais, otimizar o uso desses medicamentos e mitigar o desenvolvimento de resistência por parte dos protozoários.

É importante destacar que a grande variabilidade nos dados obtidos foi um dos desafios deste estudo. Fatores como a idade e o número de animais testados, a dosagem dos medicamentos e as combinações utilizadas dificultaram a análise e interpretação estatística dos resultados. Nesse contexto, a padronização da metodologia adotada se mostra essencial, permitindo não apenas o aumento do número de animais desafiados e tratados com anticoccidianos, mas também a ampliação e padronização das dosagens estudadas. Isso é crucial para uma compreensão mais precisa do desempenho das aves e do impacto dessas práticas na produção avícola comercial.

8. REFERÊNCIAS

ALLEN, Patricia C.; FETTERER, RH118059. Recent advances in biology and immunobiology of Eimeria species and in diagnosis and control of infection with these coccidian parasites of poultry. **Clinical microbiology reviews**, v. 15, n. 1, p. 58-65, 2002.

AL-NATOUR, Mohammad Q.; SULEIMAN, Maysoon M.; ABO-SHEHADA, Mahmoud N. Flock-level prevalence of Eimeria species among broiler chicks in northern Jordan. **Preventive veterinary medicine**, v. 53, n. 4, p. 305-310, 2002.

AMIT-ROMACH, E.; SKLAN, D.; UNI, Z. Microflora ecology of the chicken intestine using 16S ribosomal DNA primers. **Poultry science**, v. 83, n. 7, p. 1093-1098, 2004.

ANUAL, ABPA Relatório. **Associação Brasileira de Proteína Animal**: São Paulo. 2024. Disponível em: https://abpa-br.org/wp-content/uploads/2024/04/ABPA-Relatorio-Anual-2024_capa_franco.pdf. Acesso em: 26/07/2024.

ARABKHAZAELI, F. et al. Evaluating the resistance of Eimeria spp. field isolates to anticoccidial drugs using three different indices. **Iranian journal of parasitology**, v. 8, n. 2, p. 234, 2013.

AUGUSTINE, P. C.; WATKINS, K. L.; DANFORTH, H. D. Effect of monensin on ultrastructure and cellular invasion by the turkey coccidia Eimeria adenoeides and Eimeria meleagrimitis. **Poultry science**, v. 71, n. 6, p. 970-978, 1992.

BAFUNDO, K. W.; CERVANTES, H. M.; MATHIS, G. F. Sensitivity of Eimeria field isolates in the United States: responses of nicarbazin-containing anticoccidials. **Poultry science**, v. 87, n. 9, p. 1760-1767, 2008.

BAFUNDO, KENNETH W. et al. Research note: Effect of narasin and roxarsone combinations on Eimeria tenella infections in floor pen-raised broilers. **Poultry Science**, v. 68, n. 7, p. 1011-1014, 1989.

BARRIOS, Miguel A. et al. Relationship between broiler body weights, Eimeria maxima gross lesion scores, and microscores in three anticoccidial sensitivity tests. **Avian diseases**, v. 61, n. 2, p. 237-241, 2017.

BERCHIERI JUNIOR, A. et al. **Doença das Aves**. 2. ed. São Paulo: FACTA, 2009. Disponível em: <https://livraria.funep.org.br/product/doencas-das-aves-2-edic-o/>. Acesso em: 15/06/2024.

BRAUNIUS, W. W. Ionophorous anticoccidial drugs in coccidiosis control. **World's Poultry Science Journal**, v. 41, n. 3, p. 198-209, 1985.

BRENNAN, J. et al. Efficacy of narasin in the prevention of necrotic enteritis in broiler chickens. **Avian Diseases**, p. 210-214, 2001.

BROWNLIE, Robert; ALLAN, Brenda. Avian toll-like receptors. **Cell and tissue research**, v. 343, p. 121-130, 2011.

BROZ, J.; FRIGG, M. Incompatibility between lasalocid and chloramphenicol in broiler chicks after a long-term simultaneous administration. **Veterinary Research Communications**, v. 11, p. 159-172, 1987.

CARIO, Elke et al. Commensal-associated molecular patterns induce selective toll-like receptor-traffic from apical membrane to cytoplasmic compartments in polarized intestinal epithelium. **The American journal of pathology**, v. 160, n. 1, p. 165-173, 2002.

CASTANON, J. I. R. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. **Poultry science**, v. 86, n. 11, p. 2466-2471, 2007.

CHAPMAN, H. D. Anticoccidial drugs and their effects upon the development of immunity to Eimeria infections in poultry. **Avian pathology**, v. 28, n. 6, p. 521-535, 1999.

CHAPMAN, H. D. et al. The epizootiology of Eimeria infections in commercial broiler chickens where anticoccidial drug programs were employed in six successive flocks to control coccidiosis. **Poultry Science**, v. 95, n. 8, p. 1774-1778, 2016.

CHAPMAN, H. D. The development of immunity to Eimeria species in broilers given anticoccidial drugs. **Avian Pathology**, v. 28, n. 2, p. 155-162, 1999.

CHAPMAN, H. D. Use of anticoccidial drugs in broiler chickens in the USA: analysis for the years 1995 to 1999. **Poultry Science**, v. 80, n. 5, p. 572-580, 2001.

CHAPMAN, H. D.; JEFFERS, T. K.; WILLIAMS, R. B. Forty years of monensin for the control of coccidiosis in poultry. **Poultry science**, v. 89, n. 9, p. 1788-1801, 2010.

CHAPMAN, H. David. Applied strategies for the control of coccidiosis in poultry. **CABI Reviews**, n. 2018, p. 1-11, 2018.

CHAPMAN, HD[†] et al. Sustainable coccidiosis control in poultry production: the role of live vaccines. **International Journal for Parasitology**, v. 32, n. 5, p. 617-629, 2002.

CLARK, Emily L. et al. Cryptic Eimeria genotypes are common across the southern but not northern hemisphere. **International journal for parasitology**, v. 46, n. 9, p. 537-544, 2016.

COLLIER, C. T. et al. Coccidia-induced mucogenesis promotes the onset of necrotic enteritis by supporting Clostridium perfringens growth. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 122, n. 1-2, p. 104-115, 2008.

CONSTABLE, Peter D. et al. **Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats**. Elsevier Health Sciences, 2016.

CONWAY, D. P. et al. Efficacy of diclazuril in comparison with chemical and ionophorous anticoccidials against Eimeria spp. in broiler chickens in floor pens. **Poultry Science**, v. 80, n. 4, p. 426-430, 2001.

COX, Laura M. et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. **Cell**, v. 158, n. 4, p. 705-721, 2014.

CURRENT, William L.; UPTON, Steve J.; LONG, Peter L. Taxonomy and life cycles. In: **Coccidiosis of man and domestic animals**. CRC Press, 2019. p. 1-16.

DALLOUL, Rami A.; LILLEHOJ, Hyun S. Recent advances in immunomodulation and vaccination strategies against coccidiosis. **Avian diseases**, v. 49, n. 1, p. 1-8, 2005.

DASZAK, P. Zoite migration during *Eimeria tenella* infection: parasite adaptation to host defences. **Parasitology today**, v. 15, n. 2, p. 67-72, 1999.

DE LIMA SANTOS, Girlene Cordeiro et al. Análise exploratória, conceitual e metodológica do uso de meta-análise aplicada às ciências animais. In: **ZOOTECNIA: NUTRIÇÃO E PRODUÇÃO ANIMAL**. Editora Científica Digital, 2020. p. 11-24.

DINIZ, Giankleber Strumielo et al. Salinomycin e semduramicina associadas em diferentes concentrações no controle da eimeriose em frangos de corte. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 18, p. 53-58, 2009.

DIRECTORATE, Veterinary Medicines. **Sales of antimicrobial products authorised for use as veterinary medicines in the UK in 2010**. Disponível em: <http://www.vmd.defra.gov.uk/pdf/salesanti11.pdf>. Acessado em: 13/06/2024.

DOWLING, Laurie. Ionophore toxicity in chickens: a review of pathology and diagnosis. **Avian Pathology**, v. 21, n. 3, p. 355-368, 1992.

DUBEY, Jai Prakash (Ed.). **Coccidiosis in livestock, poultry, companion animals, and humans**. 2019. Disponível em: https://www.routledge.com/Coccidiosis-in-Livestock-Poultry-Companion-Animals-and-Humans/Dubey/p/book/9781032337593?srsId=AfmBOoolvbDIo_cUAmSmANg26o6krL4TS0q8WLQ10nynK_TRT-x62Aas. Acesso em: 17/07/2024.

FARRAN, M. T. et al. Performance of *Eimeria*-challenged male broilers fed 2 ionophore–nicarbazin combinations. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 29, n. 3, p. 684-691, 2020.

FAYER, Ronald. Epidemiology of protozoan infections: the coccidia. **Veterinary Parasitology**, v. 6, n. 1-3, p. 75-103, 1980.

FLORIN-CHRISTENSEN, Monica *et al.* (Ed.). **Parasitic protozoa of farm animals and pets**. New York City, NY, USA: Springer International Publishing, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-70132-5>. Acesso em: 15/06/2024.

FOLZ, S. D. et al. Anti-coccidial activity of 2-picoline, 6-amino-4-nitro-, 1-oxide. **The Journal of parasitology**, p. 696-701, 1989.

GONZALES, E. Apostila – **Aditivos Para Rações de Aves e Suínos**. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ-UNESP Campus de Botucatu. Botucatu – SP, 2001. Disponível em: <https://repositorio.uniso.br/server/api/core/bitstreams/baca5552-f643-44d8-94ac-5e4e1dde06c8/content>. Acesso em: 09/07/2024.

GRAAT, E. A. M. et al. Quantifying risk factors of coccidiosis in broilers using on-farm data based on a veterinary practice. **Preventive veterinary medicine**, v. 33, n. 1-4, p. 297-308, 1998.

GRUMBLES, L. C.; DELAPLANE, J. P.; HIGGINS, T. C. Continuous feeding of low concentrations of sulfaquinoxaline for the control of coccidiosis in poultry. **Poultry Science**, v. 27, n. 5, p. 605-608, 1948.

GUAN, Le Luo et al. Detection and identification of *Lactobacillus* species in crops of broilers of different ages by using PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and amplified ribosomal DNA restriction analysis. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 69, n. 11, p. 6750-6757, 2003.

GUNERATNE, J. R. M.; GARD, D. I. A comparison of three continuous and four shuttle anticoccidial programs. **Poultry Science**, v. 70, n. 9, p. 1888-1894, 1991.

GYÖRKE, Adriana; POP, Loredana; COZMA, Vasile. Prevalence and distribution of *Eimeria* species in broiler chicken farms of different capacities. **Parasite**, v. 20, 2013.

HU, Jinghui; FULLER, Lorraine; MCDOUGALD, Larry R. Do anticoccidials interfere with development of protective immunity against coccidiosis in broilers?. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 9, n. 3, p. 352-358, 2000.

ISLAM, K. M. S.; KLEIN, U.; BURCH, D. G. S. The activity and compatibility of the antibiotic tiamulin with other drugs in poultry medicine—a review. **Poultry science**, v. 88, n. 11, p. 2353-2359, 2009.

IZQUIERDO, OSCAR A.; PARSONS, CARL M.; BAKER, DAVID H. Lysine and sulfur amino acid utilization in *Eimeria acervulina*-infected chicks as affected by narasin. **Poultry science**, v. 66, n. 10, p. 1652-1659, 1987.

JEFFERS, T. K. et al. Field experience trials comparing narasin and monensin. **Poultry science**, v. 67, n. 7, p. 1058-1061, 1988.

JEFFERS, T. K.; TONKINSON, L. V.; CALLENDER, M. E. Anticoccidial efficacy of narasin in battery cage trials. **Poultry Science**, v. 67, n. 7, p. 1043-1049, 1988.

JOHANSSON, A. et al. Antimicrobial susceptibility of Swedish, Norwegian and Danish isolates of *Clostridium perfringens* from poultry, and distribution of tetracycline resistance genes. **Veterinary microbiology**, v. 99, n. 3-4, p. 251-257, 2004.

JOHNSON, Joyce; REID, W. Malcolm. Anticoccidial drugs: lesion scoring techniques in battery and floor-pen experiments with chickens. **Experimental parasitology**, v. 28, n. 1, p. 30-36, 1970.

JONES, J. E. et al. Production and egg-quality responses of White Leghorn layers to anticoccidial agents. **Poultry Science**, v. 69, n. 3, p. 378-387, 1990.

JORDAN, B.; ALBANESE, G.; TENSA, L. Coccidiosis in chickens (*Gallus gallus*). In: **Coccidiosis in livestock, poultry, companion animals, and humans**. CRC Press, 2019. p. 169-173.

KATRIB, Marilyn et al. Stage-specific expression of protease genes in the apicomplexan parasite, *Eimeria tenella*. **BMC genomics**, v. 13, p. 1-18, 2012.

KEETON, Sarah Tammy Nicole; NAVARRE, Christine B. Coccidiosis in large and small ruminants. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 34, n. 1, p. 201-208, 2018.

KESHAVARZ, KAVOUS; MCDUGALD, LARRY R. Influence of anticoccidial drugs on losses of broiler chickens from heat stress and coccidiosis. **Poultry Science**, v. 60, n. 11, p. 2423-2428, 1981.

KIPPER, Marcos et al. Meta-analysis of the performance variation in broilers experimentally challenged by *Eimeria* spp. **Veterinary parasitology**, v. 196, n. 1-2, p. 77-84, 2013.

KLOSE, Viviana et al. Development of a competitive exclusion product for poultry meeting the regulatory requirements for registration in the European Union. **Molecular nutrition & food research**, v. 50, n. 6, p. 563-571, 2006.

KLOTZ, Christian et al. *Eimeria tenella*: Identification of secretory and surface proteins from expressed sequence tags. **Experimental parasitology**, v. 111, n. 1, p. 14-23, 2005.

KUMAR, Himanshu; KAWAI, Taro; AKIRA, Shizuo. Pathogen recognition by the innate immune system. **International reviews of immunology**, v. 30, n. 1, p. 16-34, 2011.

LACZAY, P. et al. **Compatibility of the CH-402 antioxidant with ionophore antibiotics and other chemotherapeutic agents in broilers. 1988.** CABI Digital Library. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19892292846>. Acesso em: 19/07/2024.

LACZAY, P. et al. The compatibility of the new ionophore-coccidiostats with other chemotherapeutics in broilers. **DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, v. 96, n. 9, p. 449-451, 1989.

LAN, L.-H. et al. Prevalence and drug resistance of avian *Eimeria* species in broiler chicken farms of Zhejiang province, China. **Poultry Science**, v. 96, n. 7, p. 2104-2109, 2017.

LEUNG, Jacqueline M.; GRAHAM, Andrea L.; KNOWLES, Sarah CL. Parasite-microbiota interactions with the vertebrate gut: synthesis through an ecological lens. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 843, 2018.

LEVINE, P. P. **A New Coccidium Pathogenic for Chickens, *Eimeria brunetti* n. sp.(Protozoa: Eimeriidae).** 1942. CABI Digital Library. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19432202100>. Acesso em: 16/06/2024.

LILLEHOJ, H. S. et al. Immunogenomic approaches to study host immunity to enteric pathogens. **Poultry Science**, v. 86, n. 7, p. 1491-1500, 2007.

LILLEHOJ, Hyun S.; LI, Guangxing. Nitric oxide production by macrophages stimulated with coccidia sporozoites, lipopolysaccharide, or interferon- γ , and its dynamic changes in SC and TK strains of chickens infected with *Eimeria tenella*. **Avian diseases**, v. 48, n. 2, p. 244-253, 2004.

LONG, PETER L.; JOHNSON, JOYCE; MCKENZIE, M. E. Anticoccidial activity of combinations of narasin and nicarbazin. **Poultry Science**, v. 67, n. 2, p. 248-252, 1988.

LOVATTO, Paulo Alberto et al. Meta-análise em pesquisas científicas: enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 285-294, 2007.

LU, Jiangrang et al. Diversity and succession of the intestinal bacterial community of the maturing broiler chicken. **Applied and environmental microbiology**, v. 69, n. 11, p. 6816-6824, 2003.

LUNDEN, Anna et al. Eimeria infections in litter-based, high stocking density systems for loose-housed laying hens in Sweden. **British Poultry Science**, v. 41, n. 4, p. 440-447, 2000.

MACDONALD, Sarah E. et al. Impact of Eimeria tenella coinfection on Campylobacter jejuni colonization of the chicken. **Infection and immunity**, v. 87, n. 2, p. 10.1128/iai. 00772-18, 2019.

MADLALA, Thabile; OKPEKU, Moses; ADELEKE, Matthew Adekunle. Understanding the interactions between Eimeria infection and gut microbiota, towards the control of chicken coccidiosis: a review. **Parasite**, v. 28, 2021.

MARCHIONDO, A. A. et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestation on dogs and cats. **Veterinary Parasitology**, v. 145, n. 3-4, p. 332-344, 2007.

MARIANI, Alexandre Bonadiman. **Meta-análise das respostas de desempenho e integridade intestinal de frangos de corte desafiados por Eimeria spp. e Clostridium perfringens**. 2022. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/257745>. Acesso em: 01/08/2024.

MATHIS, Greg F. et al. Comparison of breeder/layer coccidiosis vaccines: Part 1-precocity and pathogenicity. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 27, n. 1, p. 33-37, 2018.

MCDONALD, Vincent; ROSE, M. Elaine. Eimeria tenella and E. necatrix: a third generation of schizogony is an obligatory part of the developmental cycle. **The Journal of parasitology**, p. 617-622, 1987.

MCDUGALD LR, Fitz-Coy SH. **Coccidiosis. Diseases of Poultry**. 13th ed. Wiley-Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA, p. 1148-1166, 2013. Disponível em: <https://www.wiley.com/en-us/Diseases+of+Poultry%2C+13th+Edition-p-9781118719732>. Acesso em: 08/05/2024.

MCDUGALD, Larry R. et al. Efficacy of maduramicin against ionophore-tolerant field isolates of coccidia in broilers. **Avian Diseases**, p. 302-308, 1987.

MEHLHORN, H.; POOCH, H.; RAETHER, W. The action of polyether ionophorous antibiotics (monensin, salinomycin, lasalocid) on developmental stages of Eimeria tenella (Coccidia, Sporozoa) in vivo and in vitro: study by light and electron microscopy. **Zeitschrift für Parasitenkunde**, v. 69, p. 457-471, 1983.

MIN, Wongi et al. Recent progress in host immunity to avian coccidiosis: IL-17 family cytokines as sentinels of the intestinal mucosa. **Developmental & Comparative Immunology**, v. 41, n. 3, p. 418-428, 2013.

MIYAZAKI, Yukio et al. Salinomycin, a new polyether antibiotic. **The Journal of antibiotics**, v. 27, n. 11, p. 814-821, 1974.

MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

OAKES, Richard D. et al. The rhoptry proteome of *Eimeria tenella* sporozoites. **International journal for parasitology**, v. 43, n. 2, p. 181-188, 2013.

OEHME, F. W.; PICKRELL, J. A. An analysis of the chronic oral toxicity of polyether ionophore antibiotics in animals. **Veterinary and human toxicology**, v. 41, n. 4, p. 251-257, 1999.

ORSO, Catiane et al. Changes in the ceca microbiota of broilers vaccinated for coccidiosis or supplemented with salinomycin. **Poultry science**, v. 100, n. 4, p. 100969, 2021.

PANDYA, P. R. et al. Bacterial diversity in the rumen of Indian Surti buffalo (*Bubalus bubalis*), assessed by 16S rDNA analysis. **Journal of Applied Genetics**, v. 51, p. 395-402, 2010.

PEEK, H. W.; LANDMAN, W. J. M. Coccidiosis in poultry: anticoccidial products, vaccines and other prevention strategies. **Veterinary quarterly**, v. 31, n. 3, p. 143-161, 2011.

PERELMAN, B. et al. Clinical and pathological changes caused by the interaction of lasalocid and chloramphenicol in broiler chickens. **Avian Pathology**, v. 15, n. 2, p. 279-288, 1986.

PRAKASHBABU, B. Chengat et al. *Eimeria* species occurrence varies between geographic regions and poultry production systems and may influence parasite genetic diversity. **Veterinary parasitology**, v. 233, p. 62-72, 2017.

QUIROZ-CASTAÑEDA, Rosa Estela; DANTÁN-GONZÁLEZ, Edgar. Control of avian coccidiosis: future and present natural alternatives. **BioMed research international**, v. 2015, n. 1, p. 430610, 2015.

RAMALHO, A. Manual Redacção de estudos e projectos de revisão c/s Metanálise. **Coimbra: Editora Formasau**, 2005.

RUFF, M. D. et al. Anticoccidial activity of narasin in battery raised broiler chickens. **Poultry Science**, v. 58, n. 2, p. 298-303, 1979.

RUFF, M. D. et al. Anticoccidial activity of narasin in broiler chickens reared in floor pens. **Poultry Science**, v. 59, n. 9, p. 2008-2013, 1980.

RYLEY, John F.; BETTS, Michael J. Chemotherapy of chicken coccidiosis. **Advances in Pharmacology**, v. 11, p. 221-293, 1973.

SALISCH, H. et al. Subclinical coccidiosis in broilers and pullets. **DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, v. 96, n. 10, p. 493-496, 1989.

SANTOS, E. J.; CUNHA, M. Critical interpretation of statistical results of a meta-analysis: methodological strategies. **Millenium**, v. 44, n. January/June, p. 85-98, 2013.

SCHARDT, Connie et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. **BMC medical informatics and decision making**, v. 7, p. 1-6, 2007.

SCHEURER, Walter; SPRING, Peter; MAERTENS, Luc. Effect of 3 dietary phytogetic products on production performance and coccidiosis in challenged broiler chickens. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 22, n. 3, p. 591-599, 2013.

SCHNEIDER, J.; HAASS, K. Occurrence of cecum (*Eimeria tenella*) coccidiosis in flocks of laying hens. **Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift**, v. 80, n. 6, p. 111-114, 1967.

SCHNEITZ, Carita. Competitive exclusion in poultry—30 years of research. **Food control**, v. 16, n. 8, p. 657-667, 2005.

SCHUHMACHER, A. et al. Tiamulin and semduramicin: effects of simultaneous administration on performance and health of growing broiler chickens. **Poultry science**, v. 85, n. 3, p. 441-445, 2006.

SCHWARZ, Ryan S. et al. Genomic analysis of *Eimeria* spp. populations in relation to performance levels of broiler chicken farms in Arkansas and North Carolina. **Journal of Parasitology**, v. 95, n. 4, p. 871-880, 2009.

SHIOTANI, N. et al. Distribution of oocysts, sporocysts and sporozoites of *Eimeria tenella* and *Eimeria maxima* in the digestive tract of chicken. **Veterinary Parasitology**, v. 41, n. 1-2, p. 17-22, 1992.

SHIRLEY, Martin W.; SMITH, Adrian L.; BLAKE, Damer P. Challenges in the successful control of the avian coccidia. **Vaccine**, v. 25, n. 30, p. 5540-5547, 2007.

SHIRZAD, Mohammad Reza et al. Prevalence and risk factors for subclinical coccidiosis in broiler chicken farms in Mazandaran province, Iran. **Tropical animal health and production**, v. 43, p. 1601-1604, 2011.

SHUMARD, R. F. Monensin, a new biologically active compound. VI. Anticoccidial activity. **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 1967, p. 369-377, 1968.

SILVA, Jéssica Pereira et al. Coccidiose em frangos de corte. In: **OPEN SCIENCE RESEARCH V**. Editora Científica Digital, 2022. p. 135-154.

SMITH II, C. K.; STROUT, R. G. *Eimeria tenella*: effect of narasin, a polyether antibiotic on the ultrastructure of intracellular sporozoites. **Experimental Parasitology**, v. 50, n. 3, p. 426-436, 1980.

SMITH, Charles K.; GALLOWAY, Reginald B. Influence of monensin on cation influx and glycolysis of *Eimeria tenella* sporozoites in vitro. **The Journal of Parasitology**, p. 666-670, 1983.

SOAVE, Geverton Luiz. Anticoccidianos em rações. **Rev Eletr Nutritime, artigo**, v. 128, p. 8, 2011.

ST-PIERRE, Normand Roger. Meta-analyses of experimental data in the animal sciences. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 343-358, 2007.

SUN, X. M. et al. Prevalence of *Eimeria* species in broilers with subclinical signs from fifty farms. **Avian diseases**, v. 53, n. 2, p. 301-305, 2009.

SUZUKI, Manabu; HISAMATSU, Tadakazu; PODOLSKY, Daniel K. Gamma interferon augments the intracellular pathway for lipopolysaccharide (LPS) recognition in human intestinal epithelial cells through coordinated up-regulation of LPS uptake and expression of

the intracellular Toll-like receptor 4-MD-2 complex. **Infection and immunity**, v. 71, n. 6, p. 3503-3511, 2003.

TANG, Karen L. et al. Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Planetary Health**, v. 1, n. 8, p. e316-e327, 2017.

TOMASI, Pedro Henrique Dockhorn. **Avaliação de vacinas contra coccidiose e a utilização de peptídeos em frangos de corte**. 2006. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vtt-8895>. Acesso em: 16/07/2024.

TYZZER, Ernest Edward. **Coccidiosis in gallinaceous birds**. 1929. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19306300077>. Acesso em: 24/06/2024.

UMEMURA, T. et al. Histopathology of monensin-tiamulin myopathy in broiler chicks. **Avian Pathology**, v. 13, n. 3, p. 459-467, 1984.

UMEMURA, T. et al. Ultrastructural changes of monensin-oleandomycin myopathy in broiler chicks. **Avian pathology**, v. 13, n. 4, p. 743-751, 1984.

VERECKEN, M. et al. Restoration of the sensitivity of Eimeria acervulina to anticoccidial drugs in the chicken following use of a live coccidiosis vaccine. **Veterinary Parasitology**, v. 292, p. 109416, 2021.

WALDENSTEDT, L. et al. Comparison between a live, attenuated anticoccidial vaccine and an anticoccidial ionophore, on performance of broilers raised with or without a growth promoter, in an initially Eimeria-free environment. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 40, n. 1, p. 11, 1999.

WALDENSTEDT, L. et al. Effects of the coccidiostat narasin (Monteban) on growth of broiler chickens in an Eimeria-free environment. **Archiv fuer Gefluegelkunde (Germany)**, 1995.

WANG, Xi et al. Effects of Bacillus subtilis and zinc on the growth performance, internal organ development, and intestinal morphology of male broilers with or without subclinical coccidia challenge. **Poultry science**, v. 97, n. 11, p. 3947-3956, 2018.

WANG, Zhuo et al. Influence of monensin on cation influx and Na⁺-K⁺-ATPase activity of Eimeria tenella sporozoites in vitro. **Journal of parasitology**, v. 92, n. 5, p. 1092-1096, 2006.

WHO, 2017. **WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals**. Disponível em: www.who.int/foodsafety/publications/cia_guidelines/en/. Acesso em: 14/05/2024.

WIELEN, P. W. J. J. et al. Spatial and temporal variation of the intestinal bacterial community in commercially raised broiler chickens during growth. **Microbial ecology**, v. 44, p. 286-293, 2002.

WILLIAMS, R. B. A compartmentalised model for the estimation of the cost of coccidiosis to the world's chicken production industry. **International journal for parasitology**, v. 29, n. 8, p. 1209-1229, 1999.

YEGANI, M.; KORVER, D. R. Factors affecting intestinal health in poultry. **Poultry science**, v. 87, n. 10, p. 2052-2063, 2008.

YUN, C. H.; LILLEHOJ, H. S.; LILLEHOJ, E. P. Intestinal immune responses to coccidiosis. **Developmental & Comparative Immunology**, v. 24, n. 2-3, p. 303-324, 2000.

ZHANG, L. et al. Effects of dietary essential oil supplementation on growth performance, carcass yield, meat quality, and intestinal tight junctions of broilers with or without Eimeria challenge. **Poultry Science**, v. 102, n. 9, p. 102874, 2023.

ZHANG, L. Y. et al. Effects of oregano essential oil as an antibiotic growth promoter alternative on growth performance, antioxidant status, and intestinal health of broilers. **Poultry science**, v. 100, n. 7, p. 101163, 2021.