

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS REALEZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, BEM-ESTAR E
PRODUÇÃO ANIMAL SUSTENTÁVEL NA FRONTEIRA SUL

WELLINTON THIAGO MOLINETTI

EFEITO FITOBIÓTICO E TOXIGÊNICO DA *Marrubium vulgare* EM FRANGOS DE
CORTE TIPO *GRILLER*

REALEZA, PR

2021

WELLINTON THIAGO MOLINETTI

**EFEITO FITOBIÓTICO E TOXIGÊNICO DA *Marrubium vulgare* EM FRANGOS DE
CORTE TIPO *GRILLER***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Bem-Estar e Produção Animal Sustentável na Fronteira Sul da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde, Bem-Estar e Produção Animal Sustentável na Fronteira Sul.

Orientador: Prof. Dr. Valfredo Schlemper

REALEZA, PR

2021

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Wellinton Thiago Molinetti
EFEITO FITOBIÓTICO E TOXIGÊNICO DA Marrubium vulgare
EM FRANGOS DE CORTE TIPO GRILLER / Wellinton Thiago
Molinetti . -- 2021.
66 f.:il.

Orientador: Doutor Valfredo Schlemper

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Saúde,
Bem-Estar e Produção Animal Sustentável Na Fronteira
Sul, Realeza, PR, 2021.

1. Planta medicinal. Fitogênicos. Desempenho
zotécnico.. I. Schlemper, Valfredo, orient. II.
Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

WELLINTON THIAGO MOLINETTI

**EFEITO FITOBIÓTICO E TOXIGÊNICO DA *Marrubium vulgare* EM
FRANGOS DE CORTE TIPO *GRILLER***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Bem-Estar e Produção Animal Sustentável na Fronteira Sul da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde, Bem-Estar e Produção Animal Sustentável na Fronteira Sul.

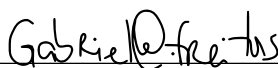
Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 20/12/2021.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Valfredo Schlemper – UFFS
Orientador

Prof. Dr. Louis Pergaud Sandjo – UFSC
Avaliador



Prof.^a Dr.^a Gabrielle Coelho Freitas – UFFS
Avaliadora

“A inteligência é o farol que nos guia, mas é a vontade que nos faz caminhar” (Érico Veríssimo).

RESUMO

A indústria de alimentos busca a redução de resíduos de antibióticos na criação intensiva de animais de produção devido ao desenvolvimento de bactérias resistentes. Nesse contexto, tem havido um aumento no uso de aditivos fitogênicos como alternativa para a incorporação nas rações e promoção de melhora de parâmetros zootécnicos em aves criadas em sistemas intensivos. A planta medicinal *Marrubium vulgare*, devido às suas propriedades farmacológicas, tais como anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana, seria um potencial fitobiótico promotor de crescimento para a adição à ração ou à água de bebida em substituição aos antibióticos promotores de crescimento. O presente trabalho teve como objetivo investigar evidências fitobióticas e toxicológicas da infusão *M. vulgare* (IMV) em frangos de corte tipo *griller*, avaliando parâmetros fisiológicos, índices de desempenho zootécnico, parâmetros hematológicos e bioquímicos, morfologia e morfometria do jejuno, cromatografia da infusão *M. vulgare*, desenvolvimento de órgão internos e qualidade sensorial da carne de frangos. O experimento foi conduzido na cidade de Ampére, Paraná, em ambiente controlado em sistema de criação *Dark Houser*. 200 fêmeas de frango recém-nascidas (pintainhas), linhagem COBB, um dia de idade, foram distribuídas em cinco grupos experimentais: Grupos Controle Negativo (CN, que receberam água); Controle Positivo (CP, receberam tilosina 1%, 50ppm); três grupos foram tratados com IMV: IMV 2% (IMV2), 4% (IMV4) e 6% (IMV6). Todos os grupos receberam doses relativas correspondendo à percentagem de peso vivo, em mililitros, pela via oral. Durante o período da experimentação (28 dias), não se observou alterações deletérias dos parâmetros clínicos fisiológicos, e a presença de distúrbios gastrointestinais os quais foram rigorosamente mensurados e avaliados diariamente. Houve maior ganho de peso no 28º dia nos grupos IMV6 e melhor conversão alimentar em IMV4 e IMV6. Além disso, foi observado aumento no peso e na circunferência dos músculos peitorais nesses grupos. Em relação aos padrões sanguíneos fisiológicos não houve alterações hematológicas e bioquímicas, afastando a possibilidade de efeitos toxigênicos nas doses relativas testadas. A análise sensorial revelou que amostras de carne do grupo IMV tiveram sabor mais intenso do que no grupo controle. A melhoria do desempenho produtivo e das características sensoriais da carne de frangos pode estar associado à atividade fitobiótica da IMV. Assim, nossos resultados sugerem que a *Marrubium vulgare* pode ser usada como promotor de crescimento natural para frangos de corte, misturada à ração ou à água de bebida.

Palavras-chave: Planta medicinal. Fitogênicos. Desempenho zootécnico.

ABSTRACT

The ongoing food industry aims to reduce the residue of antibiotics in intensive poultry farming due to the development of resilient bacteria. In this context, there is an enhancement of the usage of phytogenic additives as an alternative for the incorporation in ration and the promotion of an improved zootechnical parameter in poultry raised under intensive systems. Due to the pharmacological properties of the medicinal plant *Marrubium vulgare*, essentially as being anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial, it could be potentially a phytobiotic growth booster when added to the ration and drinking water as an alternative to the antibiotics currently used as growth boosters. The aim of this project is to investigate the phytobiotic and toxicological evidences present in the *M. vulgare* (IMV) infusion in *griller* type poultry assessing their physiological parameters, zootechnical performance rate, hematological and biochemical parameters, morphology and morphometry of the jejunum, chromatography of the *M. vulgare* infusion, development of internal organs, and the sensory quality in the poultry's meat. The experiment was conducted by a family property based in the region of Ampère, in the state of Paraná. In a restrained environment along with the Dark House light restriction system, 200 one-year-old hens of the COBB breed were distributed into five experimental groups: The Negative Control group (NC, allowed water intake), Positive Control group (PC tylosin 1%, 50 ppm intake), and three groups were treated with IMV: IMV 2% (IMV2), 4% (IMV4) and 6% (IMV6). Apart from this, it was observed an enhancement in weight and in the pectoral muscles girth in these groups. In relation to the physiological blood patterns, there were no hematological and biochemical alterations nor in relation to the metabolites, distancing it from the possibility of toxigenic effects in the relative dosage tested. A sensory analysis revealed that the meat samples of the IMV group had a more intense flavour in comparison to the control group. The improvement of the productive performance and of the sensory characteristics of the poultry meat may be associated with the phytobiotic activity of the IMV. Therefore, our results suggest that the plant *Marrubium vulgare* can be used as a natural growth booster for poultry when mixed in their ration and drinking water.

Keywords: Medicinal plants. Phytogenics. Zootechnical performance.

LISTA DE TABELAS

Figura 1 – A planta <i>M. vulgare</i> no seu habitat natural na Serra Catarinense	14
Figura 2 – Parte aérea da <i>M. vulgare</i> com floração e sementes	14
Figura 3 – Marrubiína.....	16
Figura 4 – Efeito da infusão da <i>M. vulgare</i> sobre CA de frangos tipo griller; cada barra representa a média da CA dos grupos tratados e as linhas verticais representam o EPM; *P<0,05; **P<0,01 consideradas estatisticamente significantes.....	30
Figura 5 – Efeito da infusão da <i>M. vulgare</i> sobre o peso médio semanal das aves tratada; cada barra representam a média dos pesos semanais dos grupos tratados e as linhas verticais representam o EPM.	31
Figura 6 – Efeito da infusão da <i>M. vulgare</i> sobre H/L das aves tratadas; cada barra representa a média dos pesos semanais dos grupos tratados e as linhas verticais representam o EPM. ...	34
Figura 7 – Efeito da infusão da <i>M. vulgare</i> sobre a altura da vilosidade (A), profundidade da cripta (B) e a relação vilosidade/cripta (C) jejunal das aves do grupo IMV6% comparados com CN; cada barra representa a média dos valores mensurados e as linhas verticais representam o EPM.	37
Figura 8 – Cromatograma obtido a partir de UPLC–MS, ESI - modo Negativo, representativo da infusão do extrato aquoso na dose de 50g da planta em 500ml de água.	42
Figura 9 – Cromatograma obtido a partir de UPLC–MS, ESI - modo Positivo, representativo da infusão do extrato aquoso na dose de 50 g da planta em 500 mL de água (A) e da injeção de marrubiína pura(B). A seta indica a coincidência do pico de retenção de marrubiína em ambos os registros.	42
Figura 10 – Efeito da infusão de <i>M. vulgare</i> sobre qualidade sensorial da carne de frangos Griller; as barras representam o valor real de aceitação nas comparações múltiplas e na escala hedônica ou na intenção de compra; cada barra representa a média dos valores mensurados e as linhas verticais representam os EPM.	45

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Efeito da infusão da <i>M. vulgare</i> sobre os padrões hematológicos das aves tratadas; os números são o resultado da média \pm EPM N=5.....	33
Tabela 2 – Resultados da bioquímica enzimática e de metabólitos sanguíneos obtidos no sangue de aves tratados com a infusão da <i>M. vulgare</i> ao final do 28° dia de tratamento; os números são o resultado da média \pm EPM, N=5,	35
Tabela 3 – Análise UPLC-ESIMS, ESI-MS (modo Negativo) e ESI-MS (modo Positivo) obtida a partir da injeção da infusão da <i>M. vulgare</i> (extração aquosa).	40
Tabela 4 – Efeito da infusão de <i>M. vulgare</i> sobre o peso relativo (% do peso relativo) dos órgãos selecionados, em relação à média do peso final e a circunferência peitoral (cm) dos grupos tratados; os números são o resultado da média \pm EPM.	43
Tabela 5 – Efeito da administração da infusão de <i>M. vulgare</i> sobre a cor da carne produzida; os números são o resultado da média \pm EPM.	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina-aminotransferase
ANOVA	Análise de variância
AST	Aspartato-aminotransferase
BHT	Hidroxitolueno butilado
CA	Conversão alimentar
CAR	Conversão alimentar real
CEP	Comitê de Ética para Pesquisa com Seres humanos
CEUA	Comissão de Ética para o Uso de Animais
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular
CN	Grupo controle Negativo
CONCEA	Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal
COX	Ciclooxigenase
CP	Grupo controle Positivo
CR	Consumo de ração
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazil
EPM	Erros padrão das médias
ESI	Electrospray
GGT	Gama glutamiltransferase
GP	Ganho de peso
GPD	Ganho de peso médio diário
H/L	Ração heterófilos/linfócito
HE	Hematoxilina-eosina
ICA	Índice de conversão alimentar
IMV	Infusão de <i>M. vulgare</i>
MIC	Concentração inibitória mínima
OMS	Organização Mundial da Saúde
PM	Peso médio

UCLAE-FR	Ultracromatografia Líquida de Alta Eficiência em Fase Reversa
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UPLC-ESI-MS	Cromatografia líquida ultra eficiente acoplada a espectrometria de massas
VCM	Volume corpuscular médio

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetro
Da	Dalton
eV	Eletronvolt
g	Gramma
°C	Grau Celsius
kg	Quilograma
kV	Quilovolts
µm	Micrômetro
mg	Miligrama
min.	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetros
m/z	Relação massa/carga
%	Porcentagem
ppm	Partes por milhão
rpm	Rotações por minuto
V	Volts
v/v	Volume por volume

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1	CARACTERÍSTICAS BOTÂNICAS E AGRONÔMICAS	13
2.2	COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA	15
2.3	PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA PLANTA	16
2.3.1	Atividade antioxidante.....	18
2.3.2	Atividade anti-inflamatória.....	18
2.3.3	Atividade antimicrobiana.....	19
2.3.4	Atividade antiparasitária e pesticida.....	19
2.3.5	Medicina veterinária	20
2.3.6	Atividade fitobiótica.....	20
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	22
3.1	COMISSÃO DE ÉTICA	22
3.2	COLETA E PREPARAÇÃO DA <i>MARRUBIUM VULGARE</i>	22
3.3	PREPARO E ADMINISTRAÇÃO DO INFUSO DA <i>MARRUBIUM VULGARE</i>	22
3.4	MANEJO DAS AVES	23
3.5	ANÁLISE DA CONVERSÃO ALIMENTAR (CA).....	23
3.6	GANHO DE PESO MÉDIO DIÁRIO (GPD).....	24
3.7	COLHEITA DE SANGUE E ANÁLISE SANGUÍNEA	24
3.8	ANÁLISE SENSORIAL E DE COR DA CARNE	25
3.9	ULTRACROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA EM FASE REVERSA (UCLAE-FR) ACOPLADA À MASSA	26
3.10	MORFOLOGIA E MORFOMETRIA DE JEJUNO.....	27
3.11	PESO RELATIVO DE ÓRGÃO INTERNOS E CIRCUNFERÊNCIA DA MUSCULATURA PEITORAL	27
3.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1	EFEITOS DA INFUSÃO DA <i>M. VULGARE</i> SOBRE ÍNDICES PRODUTIVOS	29
4.2	INFLUÊNCIA DA ADMINISTRAÇÃO DA INFUSÃO DA <i>M. VULGARE</i> SOBRE CÉLULAS SANGUÍNEAS	32

4.3	INFLUÊNCIA DA INFUSÃO DA <i>M. VULGARE</i> SOBRE ENZIMAS MARCADORAS DE LESÃO HEPÁTICA, PROTEÍNAS E METABÓLITOS ..	35
4.4	INFLUÊNCIA DA INFUSÃO DA <i>M. VULGARE</i> SOBRE A MORFOLOGIA, MORFOMETRIA JEJUNAL.....	36
4.5	ANÁLISE METABOLÔMICA ULTRACROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA ACOPLADA ÀS MASSAS	38
4.6	DESENVOLVIMENTO DE ORGÃO INTERNOS E MÚSCULO PEITORAL..	43
4.7	EFEITOS DA INFUSÃO DA <i>M. VULGARE</i> SOBRE A QUALIDADE SENSORIAL DA CARNE.....	44
4.8	ATIVIDADES BIOLÓGICAS QUE CONTRIBUEM PARA A AÇÃO FITOBIÓTICA.....	46
5	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

A indústria avícola registrou um crescimento considerável nas últimas três décadas e agora é reconhecida como um dos subsetores da agropecuária que mais crescem devido ao aumento do consumo de ovos, carne, facilidade de acesso e relativamente de baixo custo, sendo seus produtos e subprodutos ricos em nutrientes essenciais. No entanto, as aves representam uma ameaça à saúde humana, principalmente como vetor de doenças infecciosas e por seu papel na resistência aos antimicrobianos (MOTTET; TEMPIO, 2017).

Em 2004, o Brasil conquistou a liderança mundial nas exportações de frango, quando ultrapassou os Estados Unidos, que é o maior produtor de frangos do mundo. Devido ao ciclo rápido de produção e a demanda por produtos de origem avícola, a busca por aditivos capazes de promover o crescimento ou ainda melhorar a produtividade e a rentabilidade deste setor é altamente significativa (MARTINS, 2005; MOTTET; TEMPIO, 2017).

Os agentes antimicrobianos são substâncias essenciais para o tratamento e controle doenças infecciosas. Em subdosagens, atuam como melhoradores de desempenho zootécnico em animais de produção. O uso adequado destas drogas depende do conhecimento das inter-relações entre microrganismos, agentes antimicrobianos, anatomia e fisiologia dos animais (LANDONI; ALBARELLOS, 2015). O uso de antibióticos na produção animal como promotores de crescimento abriu o caminho para o surgimento de bactérias resistentes, muitas das quais são patogênicas para os seres humanos. Resistência cruzada e corresponsabilidade de antibióticos em bactérias patogênicas estão fortemente ligadas a terapêuticas e/ou ao uso profilático de antibióticos em humanos e em animais de produção (MIRANDA et al., 2008).

Na União Europeia, o uso de antibióticos promotores de crescimento como aditivos alimentares é restrito. Esta restrição, no entanto, resultou em aumento da incidência de distúrbios gastrointestinais nas aves de corte. Países como a Austrália e os Estados Unidos estão seguindo o exemplo europeu que regula a utilização de antibióticos na alimentação. A indústria alimentícia busca uma redução no uso de antibióticos sintéticos em criações comerciais de animais devido às preocupações perante a saúde pública, do desenvolvimento de bactérias resistentes a antibióticos. Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou novas diretrizes sobre o uso de antimicrobianos importantes em animais produtores de alimentos, recomendando que os produtores e a agroindústria parem de usar antimicrobianos rotineiramente para promover o crescimento e prevenir doenças em animais saudáveis. (BARTON, 1998; MCEWEN; COLLIGNON, 2018).

No Brasil, conforme portaria MAPA 171/2018 (MAPA, 2018), foi restringido o uso dos antimicrobianos que são utilizados na saúde humana e também com a finalidade de aditivos melhoradores de desempenho em animais de produção, seriam eles: tilosina, lincomicina, virginiamicina, bacitracina e tiamulina. Porém, não se estabeleceu datas específicas para a proibição efetiva dos antimicrobianos (MAPA, 2018)

A etnoveterinária lida com o conhecimento, perícia, métodos, atitudes e crenças das pessoas sobre o cuidado de seus animais em mantê-los saudáveis, que são adquiridos através da experiência prática e tradicionalmente transmitidos oralmente de uma geração para outra (TOYANG et al., 2007). Neste contexto, tem havido um interesse crescente no uso de produtos biológicos melhoradores de desempenho alternativos, incluindo as enzimas, os probióticos, os prebióticos, os simbióticos, os ácidos orgânicos e, mais recentemente, os fitobióticos ou fitogênicos, como alternativas de aditivos aos antibióticos na alimentação animal em rações, sem causar perdas de produtividade e que não afetem a qualidade da carne produzida, e conseqüentemente, a saúde do consumidor (WENK, 2003; OGBUEWU; OKORO; MBAJIORGU, 2020). Os fitobióticos são compostos bioativos naturais derivados do metabolismo secundário de plantas, que podem ser administrados para melhorar o desenvolvimento zootécnico e bem-estar dos animais (VIDANARACHCHI et al., 2005; WINDISCH et al., 2008; HASHEMI; DAVOODI, 2010).

Os metabólitos secundários são agentes fitoquímicos envolvidos na atividade biológica e terapêutica de uma planta, amplamente estudados por sua ação farmacológica em animais (WINDISCH et al., 2008; HASHEMI; DAVOODI, 2012). Dentre estas moléculas estão os taninos, esteroides, fenois, flavonoides, terpenos e saponinas (LIMA et al., 2006). Muitas vezes as formulações fitobióticas são produtos derivados diretamente do material botânico da planta e exercem um efeito sinérgico quando em associação, não podendo ser separados sob pena de perda dos efeitos. Neste sentido, os fitobióticos têm recebido maior atenção nos últimos anos, por serem melhor aceitos pelos mercados consumidores como aditivos naturais (ORLOWSKI et al., 2018).

Um grande número de produtos e compostos fitoquímicos de plantas são estudados como promotores de crescimento, e trabalhos têm demonstrado que esses produtos de origem natural podem incrementar ganhos na avicultura industrial (VIDANARACHCHI et al., 2005; WINDISCH et al., 2008; ORLOWSKI et al., 2018; FLEES et al., 2020). Muitas vezes as formulações fitobióticas ou fitogênicas são produtos derivados diretamente do material botânico da planta e exercem um efeito sinérgico quando em associação, não podendo ser separados, sob pena de perda dos efeitos. Neste sentido os fitobióticos têm recebido maior

atenção nos últimos anos, por serem melhores aceitos pelos mercados consumidores como aditivos naturais (TOGHYANI et al., 2010; MURUGESAN et al., 2015).

Neste trabalho, foram avaliados os efeitos da planta *M. vulgare* como suposta candidata a essa categoria de fitogênicos para aves, baseado em observações preliminares da melhoria da performance zootécnica de bovinos jovens não-ruminantes (SOARES et al., 2016). Um dos mais bem conhecidos diterpenoides foi caracterizado como a marrubiina, isolado pela primeira vez da *M. vulgare* em 1842. Este diterpeno furânico-labdano é pelo menos em parte, responsável pelas propriedades terapêuticas observadas para a *Marrubium sp* (STULZER et al., 2006).

Foram validadas cientificamente ações farmacológicas da planta *M. vulgare*, às quais poderia ser relacionada à ação fitobiótica nas aves, tais como anti-inflamatória (SAHPAZ; HENNEBELLE; BAILLEUL, 2002) antioxidante (WEEL et al., 1999; KADRI et al., 2011; SALAJ et al., 2018), antimicrobiana (MASOODI et al., 2008).

O presente trabalho teve o objetivo de investigar evidências fitobióticas e toxicológicas da infusão *M. vulgare* em frangos de corte tipo *griller*, avaliando parâmetros fisiológicos, índices de desempenho zootécnico, parâmetros hematológicos e bioquímicos, morfologia e morfometria do jejuno, cromatografia da infusão *M. vulgare*, desenvolvimento de órgão internos e qualidade sensorial da carne.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A planta *Marrubium vulgare* L. (*M. vulgare*), originária da região entre o Mar Mediterrâneo e Ásia Central, tornou-se uma espécie difundida, atualmente habitando todos os continentes. Do latim, o nome *Marrubium* deriva da palavra hebraica *marrob*, que significa “suco amargo”, enquanto *vulgare* significa “comum” ou “bem conhecido”. No idioma inglês, o nome “*horehound*” vem do inglês antigo, das palavras *har* e *hune*, significando “planta felpuda” (Figura 1 e Figura 2) (KNÖSS, 1999; AĆIMOVIĆ et al., 2020).

No Brasil, a *M. vulgare* é popularmente conhecida como “maromba” ou “marroio”, foi introduzida pelos imigrantes europeus, adaptando-se na Região Sul do país (Figura 1). Tradicionalmente é utilizada na medicina popular sob a forma de infusão ou decocto de suas partes aéreas floridas para tratamento de afecções do sistema respiratório e do trato gastrointestinal (SCHLEMPER et al., 1996; WICHTL; ANTON, 2003; AĆIMOVIĆ et al., 2020).

2.1 CARACTERÍSTICAS BOTÂNICAS E AGRONÔMICAS

A *M. vulgare* (Figura 1) é uma planta anual ou perene da família *Lamiaceae*, com uma casca rígida e caule lenhoso, as raízes primárias apresentam ramificações, e numerosos caules, quadrangulares, eretos e felpudo medindo entre 20 a 100cm de altura. As folhas são pilosas, arredondadas, ovadas, geralmente dentadas, pecioladas, com veias na superfície, e são dispostas em pares opostos em uma haste longa. Inflorescências são formadas na base das folhas superiores, com flores brancas em espirais. Suas flores geralmente aparecem no início da primavera (AHVAZI et al., 2018; YABRIR, 2019).

Figura 1 – A planta *M. vulgare* no seu habitat natural na Serra Catarinense



Fonte: Acervo particular.

Figura 2 – Parte aérea da *M. vulgare* com floração e sementes



Fonte: Köhler (1897)

Do ponto de vista ecológico e agrônômico, a *M. vulgare* se estabelece em solos inférteis e é frequentemente o primeiro colonizador de áreas erodidas, embora raramente persista na competição de espécies de pastagens anuais ou perenes. A *M. vulgare* é reproduzida exclusivamente por sementes, através da semeadura direta ou produção de mudas (ZAWIŚLAK, 2015).

A planta se adapta em solos alcalinos, pobres e tolerantes à seca e amplamente distribuídas em áreas com precipitação anual mínima de 200mm. Devido à sua adaptabilidade a diferentes condições ambientais, é considerada uma erva daninha problemática. Apesar de sua capacidade adaptativa em solos pobres e fracos, o cultivo de *M. vulgare* deve ser realizado em locais com alta fertilidade e com adição de doses de biofertilizante nitrogenado e potássio, quando aplicados em abundância, os fertilizantes permitem que a planta *M. vulgare* atinja sua altura máxima e tenha um acréscimo de pesos e produção de óleo essencial (ZAWIŚLAK, 2015; EL-LEITHY et al., 2013; MOLINETTI; SCHRAN; SCHLEMPER, 2017).

Tendo em vista seu vasto potencial para uso medicinal, bem como a descoberta contínua de suas propriedades benéficas alternativas, tem havido um crescente interesse e demanda pela *M. vulgare*. Para garantir o fornecimento de matéria-prima de boa qualidade com alto teor de marrubiína e outros diterpenos, o cultivo da planta está se tornando cada vez mais comum, sendo assim é necessário observar traços culturais apropriados, além disso, o processamento pós-colheita de matéria-prima desempenha um papel fundamental na qualidade do produto obtido (LIPPAI et al., 1996; AĆIMOVIĆ et al., 2020).

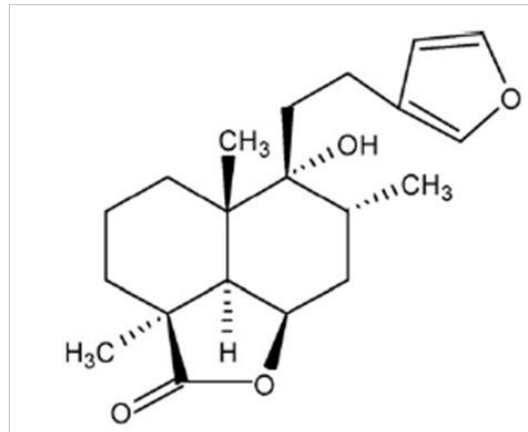
Devido aos benefícios mencionados, há uma tendência ao cultivo de *M. vulgare*, a fim de garantir matéria-prima de alta qualidade, desta forma é necessário evidências científicas e ensaios clínicos para o uso adequado da *M. vulgare* e seus preparos (AĆIMOVIĆ et al., 2020)

2.2 COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA

A *Marrubium vulgare* é uma planta com alto potencial bioativo por ser uma fonte abundante de terpenos, com destaque para a marrubiína, um diterpeno labdano característico desse gênero, além de uma complexa mistura de compostos fenólicos, diterpenos, polifenóis, esteroides, lactonas, fenilpropanoides, flavonoides, taninos, açúcares e vitamina C, alguns dos quais tem importantes propriedades biológicas (AĆIMOVIĆ et al., 2020; STULZER et al., 2006).

A marrubiína (Figura 3) foi isolada e identificada em 1842 das folhas da *M. vulgare* (APPLETON et al., 1967; HENDERSON; MCCRINDLE, 1969). Sendo quantitativamente um dos principais constituintes da *M. vulgare* e que confere um sabor amargo à “maromba” e a muitas outras plantas medicinais da família *Lamiaceae* (ABBONDANZA; BRECCIA; CRESPI, 1964; AĆIMOVIĆ et al., 2020). Grande parte de suas atividades farmacológicas *in natura* são atribuídas principalmente ao diterpeno marrubiína, presente em grande concentração na planta (SCHLEMPER et al., 1996).

Figura 3 – Marrubiína: estrutura química da molécula



Fonte: Stulzer et al. (2006); Lodhi et al. (2017).

Nas últimas décadas, houve um crescente interesse na marrubiína devido às suas propriedades farmacológicas comprovadas em modelos experimentais pré-clínicos, tais como atividades antinociceptiva (JESUS et al., 2000) antioxidante (KADRI et al., 2011), vasodilatador (EL BARDAI et al., 2004), gastroprotetora (OLIVEIRA et al., 2011), antiespasmódica (ZAABAT et al., 2011), imunomoduladora (KARIOTI et al., 2007), antiedematogênica (STULZER et al., 2006), analgésica (MEYRE-SILVA et al., 2005; SOUZA et al., 1998). A marrubiína também apresentou, em estudos anteriores, significativo efeito anti-inflamatório (STULZER et al., 2006); mimetizando em alguns casos as ações do extrato hidroalcoólico da *M. vulgare*.

2.3 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA PLANTA

A farmacologia da planta foi descrita pela primeira vez por Schlemper et al. (1996) seguindo a etnoindicação da mesma como digestivo e antiespasmódico, o estudo foi realizado com várias preparações de músculo liso *in vitro* onde o extrato hidroalcoólico das partes aéreas da *M. vulgare* inibia a ação de neurotransmissores contracturantes tais como acetilcolina, bradicinina, prostaglandina E₂, histamina e ocitocina, validando seu efeito antiespasmódico.

A planta é classificada como altamente importante na medicina tradicional, atuando principalmente em distúrbios respiratórios e gastrointestinais (JUÁREZ-VÁZQUEZ et al., 2013), sendo as partes mais usadas as folhas e os topos de flores, à fresco ou secas (VILLANUEVA; ESTEBAN; VILLANUEVA, 2017). Um provérbio da medicina tradicional

italiana afirma que “a *M. vulgare* destrói as doenças” (QUAVE et al., 2008). De fato, o uso na medicina popular na forma de infusão inclui tratamento da diabetes (RAMOS et al., 1992; BOUDJELAL et al., 2012; OHTERA et al., 2013; MAITI et al., 2016; REZGUI et al., 2016; BARKAOUI et al., 2017), distúrbios inflamatórios (SAHPAZ; HENNEBELLE; BAILLEUL, 2002); STULZER et al., 2006; OHTERA et al., 2013; REZGUI et al., 2016), distúrbios gastrentéricos (REDZIC, 2007; OLIVEIRA et al., 2011; REZGUI et al., 2016) e distúrbios respiratórios como bronquite, tosse, expectorante e asma (BOUDJELAL et al., 2012; REZGUI et al., 2016), bem como tratamento da perda de apetite (BOUDJELAL et al., 2012), indigestão (REDZIC, 2007; BOUDJELAL et al., 2012; OHTERA et al., 2013), condições intestinais (viscerais) e hepáticas (VILLANUEVA; ESTEBAN; VILLANUEVA, 2017), manchas, hanseníase, dor no pé, náuseas (ROBLES-ZEPEDA et al., 2011; THOMAS, 2011).

Adicionalmente as propriedades polifarmacológica multifuncionalidade da planta, verificadas através de efeitos hipoglicêmicos (RAMOS et al., 1992; VILLANUEVA; ESTEBAN; VILLANUEVA, 2017), e anti-hipertensivas (EL BARDAI et al., 2004; BOUDJELAL et al., 2012; NAMJOYAN et al., 2015); redução de colesterol (BERROUGUI et al., 2006; IBRAHIM et al., 2016), proteção cardiovascular (REDZIC, 2007; YOUSEFI et al., 2013) imunoestimulante (DAOUDI et al., 2013); analgésico (SOUZA et al., 1998; WEEL et al., 1999; MEYRE-SILVA et al., 2005).

Além disso, sua ação antioxidante devido a presença de flavonoides e terpenos (WEEL et al., 1999; MATKOWSKI; PIOTROWSKA, 2006; MATKOWSKI; TASARZ; SZYPULA, 2008; ORHAN et al., 2010; KADRI et al., 2011; PUKALSKAS et al., 2012; PEREZ-CRUZ et al., 2013; AMESSIS-OUCHEMOUKH et al., 2014; BOULILA et al., 2015; BRAHMI et al., 2015; YOUSEFI et al., 2016) estudos demonstraram que o extrato hidralcoólico das partes aéreas da *M. vulgare*, atividade gastroprotetora da planta (antiúlcera) (TOSO; SKLIAR, 2000; OLIVEIRA et al., 2011) antiespasmódico (SCHLEMPER et al., 1996; WEEL et al., 1999; BOUDJELAL et al., 2012), antifúngico (BOUTERFAS et al., 2016), propriedades antibacterianas (MASOODI et al., 2008; QUAVE et al., 2008; WARDA et al., 2009; GONZALEZ; MARIOLI, 2010; ROBLES-ZEPEDA et al., 2011; ZARAI et al., 2011; BOKAEIAN et al., 2014; ELAHE et al., 2014; KHALED-KHODJA; BOULEKBACHE-MAKHLOUF; MADANI, 2014; BRAHMI et al., 2015; SAEIDI et al., 2015) hepatoprotetor, e para tratar tumores (PAUNOVIC et al., 2016). A planta também foi estudada para propriedades de prevenção de demência (ORHAN et al., 2010), e demonstrou ter um efeito abortivo em ratos (AOUNI et al., 2017). Os efeitos colaterais relatados da *M.*

vulgare observados na fitoterapia tradicional incluem vômitos e dor de cabeça (JUÁREZ-VÁZQUEZ et al., 2013).

2.3.1 Atividade antioxidante

O desequilíbrio nos processos homeostáticos entre oxidantes e antioxidantes no organismo é causado por radicais livres, levando ao estresse oxidativo. O estresse oxidativo é considerado a causa principal do envelhecimento e causa uma grande variedade de doenças, como câncer, diabetes, distúrbios neurodegenerativos, artrite entre outras. Os antioxidantes são substâncias que retardam, impedem ou inibem significativamente dano oxidativo às moléculas alvo (AKTHER et al., 2013). Antioxidantes são regularmente incluídos na alimentação das aves como proteção contra a deterioração durante o armazenamento da ração. Recentemente verificou-se um interesse pelo uso de fitoquímicos naturais em dietas de animais que apresentam características antioxidantes por serem eficazes para estender a qualidade da carne durante o armazenamento, com ação semelhante ao hidroxitolueno butilado (BHT) amplamente utilizado (LUNA et al., 2010).

As propriedades antioxidantes *in vitro* dos extratos de *M. vulgare* foram determinadas usando 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH), os resultados revelaram uma significativa atividade neutralizante de radicais livres, com a concentração inibitória semimáxima. A alta atividade antioxidante da *M. vulgare* foi associada à presença de marrubiína, juntamente com compostos fenólicos e flavonoides que exercem um efeito sinérgico (YOUSEFI et al., 2016).

2.3.2 Atividade anti-inflamatória

Os testes pré-clínicos realizados em animais de laboratório demonstraram promissor efeito da *M. vulgare* em termos de atividade anti-inflamatória. Estudos demonstraram os extratos da planta tendo efeito de proteção contra o infarto do miocárdio induzido por isoproterenol, além disso também demonstrou um efeito de inibição moderado na citocinina pró-inflamatória TNF- α , atividade inibitória em relação à enzima ciclooxigenase (COX), que desempenha um papel fundamental na transformação do ácido araquidônico em

prostaglandinas pró-inflamatórias (SAHPAZ; HENNEBELLE; BAILLEUL, 2002); GHEDADBA et al., 2016).

A avaliação da atividade anti-inflamatória mostrou que a administração oral do extrato metabólicos da *M. vulgare* na dose de 200mg/kg em ratos tratados com carragenina causa uma significativa diminuição (87,30%) da inflamação em comparação com o controle positivo padrão (diclofenaco), que mostrou 85,52% de proteção neste teste (GHEDADBA et al., 2016). Uma investigação *in vitro* do efeito anti-inflamatório de compostos da *M. vulgare* concluiu que ela inibe a formação de mediadores pró-inflamatórios, oriundos da cascata do ácido araquidônico (NEAMAH; SARHAN; AL-SHAYE`A, 2018).

2.3.3 Atividade antimicrobiana

Foi demonstrado que o extrato metanólico da *M. vulgare* possui um espectro de atividade antimicrobiana significativa contra *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* e *Candida albicans* (PASCAL et al., 2011). Além disso, foi realizado um estudo para determinar a atividade antifúngica dos flavonoides extraídos das folhas de *M. vulgare* contra as linhagens de fungos *Aspergillus niger* e *Candida albicans* através do método de difusão em meio sólido, uma significativa inibição fúngica, que muitas vezes excedeu o efeito dos antifúngicos comerciais utilizados no experimento, levando os pesquisadores a concluir que flavonoides da *M. vulgare* possuem potencial para se tornar um medicamento antifúngico (BOUTERFAS et al. 2016).

2.3.4 Atividade antiparasitária e pesticida

Foram avaliadas as atividades molusquicida e parasitaria de *M. vulgare* sobre adultos e ovos de *Biomphalaria alexandrina* e em teste *in vitro* de *Toxoplasma gondii*, bem como atividade mosquitocida do óleo essencial da planta para estágios larvais e pupais de *Culex pipiens*, demonstrando efeitos inibitórios significantes em todos os estudos (SALAMA; TAHER; EL-BAHY, 2012; BAHADORY; HOLT; RASBURY, 2018). Corroborando com sua ação antiparasitária, outros estudos foram realizados com óleo essencial de *M. vulgare* e seus extratos apresentaram potente atividade antiprotozoária contra *Trichomonas vaginalis* e

Plasmodium berghei-berghei (ABDUSSALAM; ALIYU; MAJE, 2018; AKBARI et al., 2018).

2.3.5 Medicina veterinária

As atividades anti-helmínticas do extrato etanólico e aquoso de *M. vulgare* foram avaliadas em ensaios de eclosão dos ovos e o teste de mortalidade larval. Após um período de exposição de 24 horas a uma concentração de 50mg/mL, a taxa de mortalidade foi de 45,8% para o extrato aquoso e 51% para o extrato etanólico. Esses achados mostraram que os extratos da *M. vulgare* têm potencial efeito anti-helmíntico em ovos e larvas de parasitas *Strongyloides spp* de bovinos *in vitro* (MOUSSOUNI et al., 2018).

Em estudo realizado com *Staphylococcus spp* e *Escherichia coli* resistentes isoladas de mastite bovina o extrato da *M. vulgare* demonstrou atividade antibacteriana (SAIDI et al., 2019).

2.4 ATIVIDADE FITOBIÓTICA

Os fitobióticos são compostos bioativos naturais derivados do metabolismo secundário de plantas, que podem ser administrados para melhorar o desenvolvimento zootécnico e bem-estar dos animais (VIDANARACHCHI et al., 2005; WINDISCH et al., 2008; HASHEMI; DAVOODI, 2010).

Wenk (2003) relatou que a utilização de plantas medicinais e de seus extratos podem estimular o apetite liberação de secreções endógenas como enzimas ou ainda possuir atividades antimicrobianas, coccidiostáticas ou anti-helmínticas em animais monogástricos. Além disso, podem contribuir com a modulação da microflora intestinal, de maneira direta, exercendo sua ação antibiótica na modulação da membrana celular das bactérias patogênicas, e/ou de maneira sinérgica atuando de forma prébiotica ao influenciar o crescimento da microflora intestinal comensal de bactérias benéficas ao organismo (LAN et al. 2005; VIDANARACHCHI et al., 2005; WINDISCH et al., 2008).

Porém, outros pesquisadores sugerem que o principal mecanismo de ação fitobiótico esteja ligado ao efeito anti-inflamatório dos antibióticos e compostos fitogênicos, pois as subdoses usualmente utilizadas destes fármacos não atingem a concentração inibitória mínima

(MIC) capaz de eliminar as bactérias patogênicas. Sua hipótese anti-inflamatória e não-antibiótica dos promotores do crescimento antimicrobianos fundamenta-se em testes *in vitro*, com oxitetraciclina e extrato de *Macleaya cordata* que demonstrou efeito anti-inflamatório utilizando a metade da MIC recomendada para ação antibiótica de cada droga (KHADEM et al., 2014). Ademais possui evidências do mecanismo de ação fitobiótico na modulação imunológica, no combate de radicais livres (antioxidantes) (VIDANARACHCHI et al., 2005; WINDISCH et al., 2008).

Os metabólitos secundários são agentes fitoquímicos envolvidos na atividade biológica e terapêutica de uma planta, amplamente estudados por sua ação farmacológica em animais (HASHEMI; DAVOODI, 2010). Dentre estas moléculas estão os taninos, esteroides, fenóis, flavonoides, terpenos e saponinas (LIMA et al., 2006). Muitas vezes as formulações fitobióticas são produtos derivados diretamente do material botânico da planta e exercem um efeito sinérgico quando em associação, não podendo ser separados, sob pena de perda dos efeitos. Neste sentido, os fitobióticos têm recebido maior atenção nos últimos anos, por serem melhor aceitos pelos mercados consumidores como aditivos naturais (TOGHYANI et al., 2010).

Um grande número de produtos compostos fitoquímicos de plantas são estudados como promotores de crescimento e vários trabalhos têm demonstrado que esses produtos de origem natural podem incrementar ganhos na avicultura industrial (VIDANARACHCHI et al., 2005; WINDISCH et al., 2008; LANDY et al., 2011).

Aditivos fitogênicos para rações são incorporados à ração animal para aumentar a produtividade por melhoria da digestibilidade, absorção e eliminação de nutrientes de patógenos residentes no intestino do animal (ATHANASIADOU; GITHIORI; KYRIAZAKIS, 2007). A estimulação digestiva por aditivos fitogênicos é alcançada através da estimulação da secreção de saliva, atividade de enzimas do fígado, pâncreas e intestino, função intestinal e morfologia e metabolismo (PERIĆ et al., 2010).

Os principais fitobióticos utilizados atualmente nas rações, derivados de ervas, especiarias ou outras plantas por exemplo, alho, orégano, tomilho, alecrim, coentro e canela, bem como seus respectivos extratos (WINDISCH et al. 2008).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 COMISSÃO DE ÉTICA

O protocolo experimental foi autorizado e homologado pela Comissão de Ética para o Uso de Animais (CEUA), de acordo com os princípios do bem-estar animal orientados e regidos pelas normativas do Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), de 2013 e atualizadas em 2018. E pelo Comitê de Ética para Pesquisa com Seres humanos (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul, sob os números 23205.003123/2016-77 e 68761017.3.0000.5564 respectivamente.

3.2 COLETA E PREPARAÇÃO DA *Marrubium vulgare*

Foram utilizadas as partes aéreas da *M. vulgare* e o material botânico obtido em plantação particular, em Bom Retiro, Santa Catarina - Brasil. As partes aéreas da planta foram trituradas em moinho de facas em partículas de 2cm para favorecer a liberação dos princípios ativos na água de infusão.

A identificação botânica de *M. vulgare* foi realizada pela Dr.^a Leila da Graça Amaral do Departamento de Botânica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), em Florianópolis, Santa Catarina, e a exsicata armazenada no herbário sob o número 26699.

3.3 PREPARO E ADMINISTRAÇÃO DO INFUSO DA *Marrubium vulgare*

A infusão foi produzida no laboratório de farmacologia, foram adicionados 50g da planta em 500 mL de água a 100°C por 20 minutos, e em seguida filtrado, sendo a solução obtida esfriada em temperatura ambiente para ser administrada aos animais.

3.4 MANEJO DAS AVES

O experimento foi executado em granja industrial especializada na criação de aves de corte em condições controladas de temperatura, foto-período de 1/23 horas, água e ração de crescimento *ad libitum*. Foram utilizadas 200 fêmeas de frango recém-nascidas (pintainhas), linhagem COBB, e peso de 49g. A administração dos fármacos foi realizada pela via oral através de gavagem, do 1° ao 28° dias do protocolo experimental.

Os animais foram divididos em cinco grupos em quadruplicata cada, totalizando 40 animais por grupo ao final do protocolo experimental (quatro repetições cada grupo). Os grupos tratados com as IMV, IMV 2%, IMV 4%, IMV 6%, receberam doses correspondentes à percentagem do peso vivo dos animais, em mililitro; Grupo controle Negativo (CN), receberam solução fisiológica, e o Grupo controle Positivo (CP), receberam antibiótico promotor de crescimento para aves (tilosina 1%) na dose de 50ppm.

A análise da higidez e os parâmetros clínico-fisiológicos foram monitorados diariamente, temperatura cloacal, coloração de cristas e barbelas, fezes e estado comportamental dos animais.

3.5 ANÁLISE DA CONVERSÃO ALIMENTAR (ICA)

A ração fornecida aos animais foi mensurada diariamente, e ao final dos experimentos foi quantificado o consumo total e o peso total das aves, sendo que as aves mortas registradas e descontadas para análise da conversão alimentar (ICA).

$$ICA = \frac{CR}{GP}$$

Onde,

ICA é o Índice de conversão alimentar;

CR é o Consumo de ração;

GP é o Ganho de peso.

3.6 GANHO DE PESO MÉDIO DIÁRIO (GPD)

Os animais foram pesados coletivamente em seus respectivos grupos, todos os dias no mesmo horário, obtendo o peso médio semanal aos sétimo, décimo quarto, vigésimo primeiro e vigésimo oitavo dia.

3.7 COLHEITA DE SANGUE E ANÁLISE SANGUÍNEA

As análises laboratoriais foram realizadas no laboratório de análises clínicas da Universidade Federal da Fronteira Sul. A colheita de sangue foi realizada no 28º dia do experimento para os cinco grupos do experimento, com agulha esterilizada de 25x7mm por punção da veia ulnar. As amostras para realização dos exames bioquímicos foram acondicionadas em tubos sem anticoagulante para testes bioquímicos e com anticoagulante para hemograma. Para a extração do soro sanguíneo, os tubos que não continham anticoagulante foram submetidos à centrifugação em rotação de 1.500rpm por 5 minutos.

As análises bioquímicas foram realizadas por meio do método cinético, em analisador semiautomático, calibrado com soro controle. Foram mensuradas as enzimas marcadoras de lesão hepática: aspartato-aminotransferase (AST), alanina-aminotransferase (ALT), Fosfatase alcalina e Gama glutamiltransferase (GGT). E níveis de albumina e marcadores de lesão renal: ureia e para mensuração de ácido úrico foi utilizado espectrofotômetro de Hayley 1800.

Em laboratório, foi realizada a contagem manual de hemácias em câmara de Neubauer. O hematócrito foi realizado através de centrífuga de microhematócrito a 12.500rpm por 5 minutos e o volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), calculadas através de fórmulas padronizadas. No leucograma, a contagem de leucócitos totais também foi realizada em câmara de Neubauer de forma manual e o diferencial de leucócitos foi realizado em esfregaço sanguíneo corado através da técnica do Panóptico simples, para análise microscópica da lâmina com 1.000x de aumento, utilizando a objetiva de imersão. Após a diferenciação celular, a razão heterófilos/linfócitos (H/L) foi determinada como um indicador de estresse.

3.8 ANÁLISE SENSORIAL E DE COR DA CARNE

As análises sensoriais e de cor foram realizadas no Laboratório de Tecnologia de Alimentos da UFFS, em Realeza - PR. Foram recrutados 120 provadores não treinados, aleatoriamente, sem restrições quanto ao sexo ou classe social.

Após serem descongeladas, as amostras de carne foram imediatamente submetidas a quantificação de cor usando um colorímetro Minolta CR – 300 (Mahwah/NJ, EUA), previamente calibrado em superfície branca de acordo com padrões predefinidos (BIBLE; SINGHA, 1993) e sistema CieLab para determinação da cor das amostras. A carne era cortada em uma superfície plana e a medição posteriormente realizada. No sistema de cores Hunter corrigido por valores CieLab, L^* correspondem à luminosidade e variam de 0 (preto) e 100 (branco), e valores das coordenadas a^* e b^* variam de $-a^*$ (verde) a $+a^*$ (vermelho) em uma escala de 0 a 60; e $-b^*$ (azul) e $+b^*$ (amarelo) também em a escala de 0 a 60 (HARDER et al., 2007).

As amostras foram avaliadas quanto à aceitabilidade da textura e do sabor, por meio de escalas hedônicas de nove pontos (9 = gostei muitíssimo, 5 = não gostei nem desgostei e 1 = desgostei muitíssimo), solicitando-se a descrição do que o provador gostou e desgostou em cada amostra, indicação da intenção de compra por meio de escala de cinco pontos (5 = certamente compraria, 3 = talvez sim, talvez não compraria e 1 = certamente não compraria), e através do teste de comparação múltipla ou teste de diferença do controle, verificando-se possível diferença significativa entre IMV6%, CN e CP, buscando-se estimar o grau de diferença através da comparação das amostras com o controle.

Preparo das amostras: os cortes de carcaça (peito, coxa e sobrecoxa) foram realizados, identificadas e mantidas no *freezer* a -18°C até a análise. No dia da análise sensorial, os cortes de carne foram mantidos sob refrigeração (5°C) para descongelar em 24 horas. Os cortes foram divididos em três peças iguais e colocadas em três painéis de aço inoxidável com quatro litros de água cada, e 3% de sal de cozinha em relação ao peso da carne, que foi cozida por uma hora. Após o resfriamento, a carne foi desfiada manualmente e colocada em copos plásticos para o teste sensorial. As amostras foram servidas em copos plásticos brancos de 50ml codificados com números aleatórios de três dígitos e um garfo. Foi oferecido água mineral natural para uso antes e entre as amostras visando limpar o palato. O teste foi conduzido em cabines individuais com iluminação de lâmpadas fluorescentes.

3.9 ULTRACROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA EM FASE REVERSA (UCLAE-FR) ACOPLADA À MASSA

Para identificar a presença do diterpeno, marcador marrubiína ou moléculas relacionadas, foram realizados experimentos de análise fitoquímica na IMV administrada aos animais. As análises por Ultracromatografia Líquida de Alta Eficiência em Fase Reversa (UCLAE) em fase reversa da infusão foram realizadas no laboratório de farmacognosia do Departamento de Farmácia da (UFSC), de acordo com o método descrito por Francisco e Ressurreccion (2009), com algumas modificações. Dois microlitros de cada amostra foram injetados em um cromatógrafo líquido equipado de um detector de arranjo de fotodiodos e de uma coluna de fase reversa C18 (100x10mm), com tamanho de partícula de 1,7 μ m. A fase móvel utilizada foi água/ácido fórmico (0,1%,v/v) (solvente A) e acetonitrila (solvente B), utilizado a fluxo de 0,4mL/min. O gradiente foi 95% A (água/ácido fórmico, 99.9/0.1 (v/v)) e 5% B (acetonitrila); 0–2min, 95% of A; 2–10min, 55% of A; 10–15min, 5% desligado A; 15–20min, 95%. A coluna foi mantida a uma temperatura constante de 40°C. O espectrômetro de massas Xevo G2-S QToF (Waters) com uma sonda de ionização por *electrospray* (ESI), operando em modos de ionização positivo e negativo, foi acoplado ao dispositivo UPLC e usado para detectar o produto químico, componentes de cada extrato.

Gás nebulizador: nitrogênio; fluxo de gás do cone: 100L/h; fluxo de gás de dessolvatação: 900L/h; cone de amostragem 40V; deslocamento da fonte 80V; gás de colisão: argônio; amostra de referência *lockspray* era leucina encefalina com massas de referência em m/z 554,2615 (ESI⁻). A dessolvatação e a ionização fonte foram mantidas durante as análises a 250°C e 90°C, respectivamente, enquanto o capilar a tensão era de 3kV. Uma faixa de 25 a 35eV foi usada como energia de colisão. Os dados foram adquiridos em um intervalo de 100-1.500Da, em um tempo de varredura de 1,0s em 20min, e foram processados com MassLynx V4.1 (Waters). As fórmulas moleculares foram determinadas por cálculo usando a ferramenta de composição elementar do MassLynx. A escolha de cada fórmula molecular foi restringida por uma tolerância de 5ppm entre as e os valores de massa medidos.

3.10 MORFOLOGIA E MORFOMETRIA DE JEJUNO

As análises foram realizadas em quatro aves dos grupos experimentais IMV6% e CN, eutanasiadas conforme descrito na Diretriz da Prática de Eutanásia CONCEA (2018). Foram coletados dois fragmentos do seguimento do jejuno de cada ave, e posteriormente fixadas em formol 10%. Posteriormente, encaminhados ao laboratório Mercolab® de Cascavel, Paraná, o qual utilizou a seguinte técnica: foram fragmentos e desidratados em uma série de concentrações crescentes de álcool, diafanizados em xilol e logo após, incluídos em parafina para obtenção dos cortes histológicos longitudinais e semisseriados. Na confecção das lâminas, cada fragmento foi dividido em um total de cinco cortes semisseriados com espessura de três a cinco micrômetros de espessura, posteriormente corados pelo método de hematoxilina-eosina (HE).

A análise morfométrica foi realizada através de medições em imagens digitais obtidas em objetiva de 10x. A morfometria foi realizada por meio de uma régua micrométrica acoplada à ocular do microscópio mensurando a altura das vilosidades e a profundidade das criptas, randomicamente, em um total de 10 por porção intestinal, segundo metodologia descrita por Alvarenga et al. (2004).

Na morfologia do jejuno, foram avaliados 10 parâmetros: infiltrado, hiperemia, descamação, coccidiose, grumos bacterianos, bastonetes, cistos, muco, células calciformes, necrose para cada parâmetro é dado um escore que vai de 0 a 3. Sendo: 0: ausente 1: discreto 2: moderado 3: intenso.

3.11 PESO RELATIVO DE ÓRGÃO INTERNOS E CIRCUNFERÊNCIA DA MUSCULATURA PEITORAL

A pós a realização da eutanásia em câmara de gás carbônico, os animais foram submetidos à necropsia, com os órgãos descritos selecionados e criteriosamente separados de forma manual. O ventrículo (moela) sem conteúdo, o fígado, a musculatura peitoral (peito) e o intestino (delgado e grosso) foram retirados e pesados individualmente. Calculou-se o peso relativo de cada órgão usando a formula: peso relativo do órgão = (peso do órgão/peso vivo) x100. A mensuração da circunferência peitoral se deu através aferição longitudinal de cada parte anatômica retirada, em centímetro.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram tabulados e analisados com o programa estatístico computadorizado GraphPad Prism versão 7.0 para Windows. Foi realizada a comparação entre os grupos CN, CP e os tratados com a planta. Os dados foram organizados como média aritmética mais ou menos os erros padrão das médias (EPM), e submetidos à análise de variância (ANOVA) de uma ou de duas vias, e confirmados pelo teste de Tukey para dados zootécnicos, teste t e ANOVA unilateral para dados sensoriais e estatística descritiva para dados da morfologia jejunal. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando ultrapassaram o valor de $*P<0,05$; $**P<0,01$; $***P<0,001$; $****P<0,0001$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso de aditivos naturais em formulações de rações tem se tornado tendência nos últimos anos, conquistando novos mercados e fomentando o desenvolvimento de empresas especializadas. Os derivados de plantas e produtos naturais denominados fitobióticos podem aumentar a taxa de crescimento, a imunidade e reduzir o estresse em animais de produção (NDELEKWUTE et al., 2015; ADEGOKE et al., 2018).

Um das alternativas possíveis para substituir os antibióticos promotores de crescimento utilizados na produção animal são os aditivos fitogênicos (WINDISCH et al., 2008). Os mecanismos de ação pelos quais os fitogênicos atuam para obter um melhor desenvolvimento zootécnico ainda não foram claramente elucidados (WINDISCH et al., 2008; WALLACE et al., 2010). Segundo as teorias descritas na literatura, seus efeitos estariam relacionados às ações antioxidante, anti-inflamatória e antibiótica das plantas.

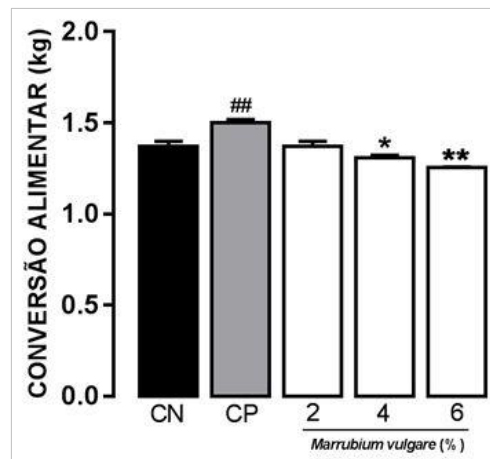
Os resultados encontrados demonstram a ação fitobiótica da planta *M. vulgare* e a ausência de alterações toxicológicas nas doses administradas. Durante a experimentação, não se observou alterações deletérias dos parâmetros clínicos fisiológicos, os quais foram rigorosamente mensurados e avaliados diariamente, sendo eles: temperatura corporal, coloração e brilho de pena, coloração de mucosas, cristas e barbelas. Da mesma maneira, não se observou a presença de diarreia, inapetência e anorexia ou qualquer outra alteração digestiva. Tais dados corroboram com resultados anteriores obtidos em monogástricos, a planta apresentou-se como melhoradora de parâmetros produtivos de leitões (SCHLEMPER et al., 2019) e em bezerros (SOARES et al., 2016).

4.1 EFEITOS DA INFUSÃO DA *M. Vulgare* SOBRE ÍNDICES PRODUTIVOS

Quando analisado o índice de conversão alimentar real (CAR) (Figura 4), foi observado que houve uma tendência de redução significativa da CA dos grupos tratados IMV4% (CAR=1,310 ± 0,02) e IMV6% (CAR= 1,280 ± 0,03) quando comparados ao grupo CN (CAR= 1,390±0,01) e as inibições máximas obtidas foram 5,75±0,88% e 9,49±0,86%, respectivamente. Neste caso, não foi verificado nenhum efeito de melhora na conversão alimentar (CAR=1,500 ± 0,03) com aumento de 7,91±1,32% pelo antibiótico promotor de crescimento de tilosina. Esse índice é relevante pois com os avanços da avicultura moderna, o

melhoramento genético, a ambiência e os altos custos com nutrição, qualquer que seja o ganho sobre a conversão alimentar, mesmo que em algumas dezenas de gramas deve ser enaltecido, pois há considerável impacto econômico na redução de custos com alimentação quando computado numa instalação aviária com milhares de aves em terminação.

Figura 4 – Efeito da infusão da *M. vulgare* sobre CA de frangos tipo griller; cada barra representa a média da CA dos grupos tratados e as linhas verticais representam o EPM; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ consideradas estatisticamente significantes.



Fonte: Elaborado pelo autor

Diferença entre grupo CN e tratados com *M. vulgare*, sendo que: (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; Diferença entre grupo CN e CP sendo que: (# $P < 0,05$).

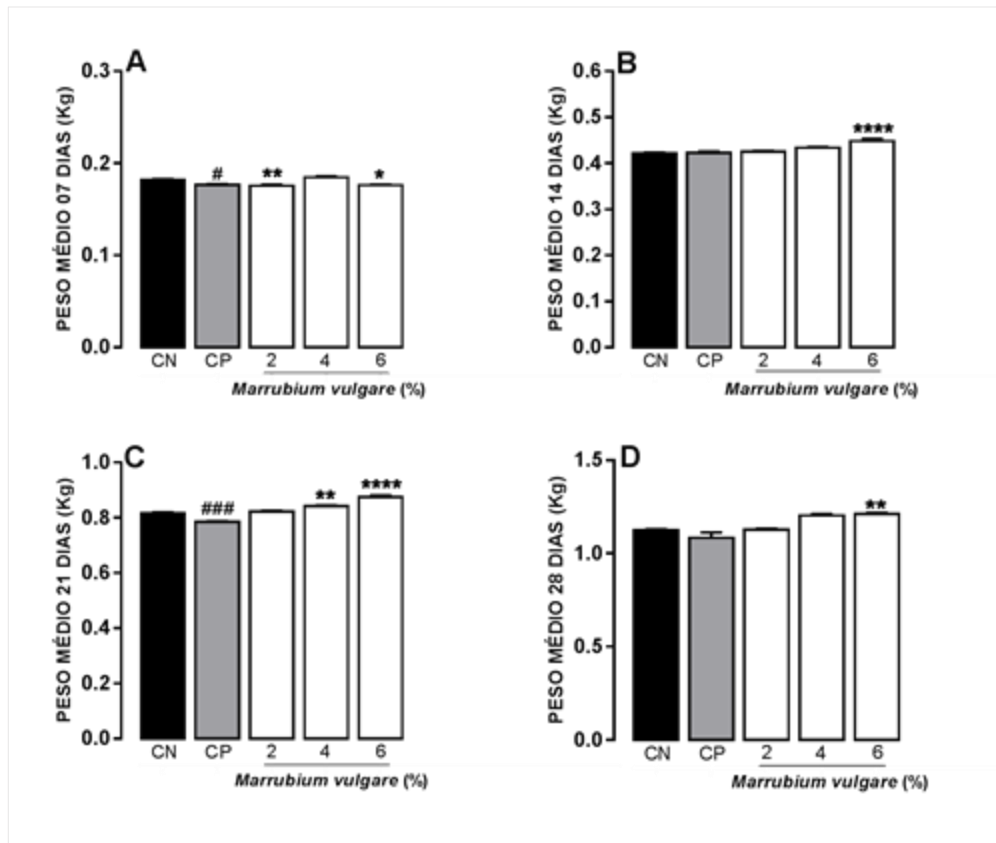
Em estudo semelhante, Ghosh et al, (2020) demonstraram que a infusão com casca da romã melhora a conversão alimentar, o ganho de peso diário e o peso médio final das aves tratadas, com a melhora da performance zootécnica em virtude desta planta ser um antioxidante natural e estimulante do sistema de defesa dos animais.

Os resultados da meta-análise realizada por Ogbuewu, Okoro e Mbajorgu (2020) analisando 15 ensaios clínicos randomizados, indicaram que a intervenção dietética com pimenta aumentou o ganho de peso médio final e apresentou melhora nos índices de conversão alimentar. A taxa de conversão alimentar é utilizada como um índice importante para avaliar o desempenho geral e a economia da produção em frangos de corte, portanto, é um fator-chave que contribui para o empreendimento sustentável da avicultura.

Com relação ao peso médio (PM) dos animais, podemos observar que houve incremento nos indivíduos tratados com IMV em função do tempo (Figura 5). No grupo IMV6% (PM=1,245±0,02), houve aumento significativo do peso médio final em relação ao grupo controle negativo (PM=1,126±0,01), elevações de 7,28%±0,59% ao 28º dia, valendo

ressaltar que o grupo IMV4% obteve um aumento de $6,9\pm 0,68\%$, porém não foi estatisticamente significativo.

Figura 5 – Efeito da infusão da *M. vulgare* sobre o peso médio semanal das aves tratada; cada barra representam a média dos pesos semanais dos grupos tratados e as linhas verticais representam o EPM.



Fonte: Elaborado pelo autor

Diferença entre grupo CN e tratados com *M. vulgare*, sendo que: (* $P < 0,05$; ** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$).
Diferença entre grupo CN e CP sendo que: (# $P < 0,05$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,001$).

Ao analisar o desenvolvimento ponderal semanal, houve redução significativa ao sétimo dia dos grupos CP, com $3,01\pm 0,47\%$; IMV2%, com $3,51\pm 0,79\%$; e IMV6%, com $3,29\pm 0,34\%$. Essa redução do peso médio na primeira semana de vida pode estar relacionada à adaptação ao método de gavagem e à dose administrada nos animais. No 14º e 21º dias, foi observado no grupo IMV6% aumento significativo do peso médio das replicatas, com $7,11\pm 1,11\%$ e $7,17\pm 0,74\%$, respectivamente, sendo importante destacar o ganho convergente do peso médio do grupo citado, ao qual se manteve ao longo de três semanas (28º dia com $7,28\pm 0,59\%$). O grupo IMV4% teve um crescimento ponderal positivo ao longo das quatro semanas de tratamento, com significância estatística em relação ao grupo CP ao vigésimo primeiro dia obtendo um incremento de $3,13\pm 0,38\%$.

O grupo CP não demonstrou diferença significativa quando comparado com os demais grupos tratados ao longo do experimento. Tal resultado pode estar relacionado ao fato de que o antibiótico foi administrado pelo método de gavagem em um único momento do dia, sendo que no nosso protocolo experimental a dose teoricamente promotora de crescimento transformar-se inadvertidamente em dose de tratamento.

Na maior parte dos protocolos que usam antibióticos promotores de crescimento tradicionais, efeitos significativos sobre a conversão alimentar e peso médio final são observados em condições de desafio máximo, em outras palavras, quando existe, principalmente alta carga bacteriana, parasitária e ambiente inóspito nos alojamentos de criação dos animais (RAMOS et al., 2011). Windisch et al. (2008), em revisão bibliográfica demonstraram que grande parte dos resultados experimentais utilizando aditivos fitogênicos apresentaram uma redução do consumo de ração com incrementos no ganho de peso, levando a uma melhor conversão alimentar.

4.2 INFLUÊNCIA DA ADMINISTRAÇÃO DA INFUSÃO DA *M. vulgare* SOBRE CÉLULAS SANGUÍNEAS

Não houve alteração significativa nas células vermelhas, assim como hematócrito e volume corpuscular médio (Figura 6) entre os grupos tratados durante o experimento. O diagnóstico laboratorial é usado na medicina veterinária há muitos anos para mensurar as alterações metabólicas que possam indicar algum sinal de doença nos animais. O uso da patologia clínica é rotina em animais de companhia, porém não são rotineiramente utilizados em aves de produção. Sendo assim, existe uma lacuna entre os valores sanguíneos de referência de frangos de corte em razão da idade, linhagem, manejo e desafios ambientais (SCHMIDT et al., 2007).

O hematócrito normal das aves varia de 35 a 55%. Sendo que valores inferiores a 35% indicam anemia e superiores a 55% sugerem desidratação ou policitemia (BOUNOUS; STEDMAN, 2000). Porém, Cardoso e Tessari (2003) verificaram uma variação de 30,6 a 37% do hematócrito em frangos de corte clinicamente saudáveis. Bem como valores muito semelhantes quando comparados ao grupo CN e CP, os animais não demonstraram indicativos de estados anêmicos ou icterícia em qualquer período do experimento.

Quando analisado e diferenciado o perfil das células brancas das aves, foi possível observar redução do número total de leucócitos sanguíneos comparados com o grupo CN em

todos os grupos tratados ao longo do experimento (CP, IMV2%, IMV4% e IMV6%) com inibições máximas de $18,70 \pm 2,43\%$, $10,93 \pm 1,04\%$, $23,87 \pm 3,06\%$ e $19,35 \pm 1,93\%$, respectivamente.

A redução exponencial observada em relação aos leucócitos totais pode estar relacionada às ações antioxidantes e anti-inflamatórias as quais atuam de forma sinérgica no organismo, paralelamente observamos que a redução de leucócitos totais não influenciou na formação ou redução da memória imunológica (linfócitos) nos grupos tratados com a planta, justificando a redução observada no grupo tratado com antibiótico promotor de crescimento.

Em relação aos heterófilos das aves, podemos observar uma redução na dose dependente nos grupos tratados IMV4% e IMV6% quando comparados ao grupo CN, com inibições máximas significantes de $24 \pm 3,28\%$ e $44 \pm 1,91\%$, respectivamente. O padrão celular dos grupos tratados com IMV em relação aos linfócitos se mostrou estável quanto à quantidade circulante no 28º dia de tratamento, com redução expressiva no grupo CP de $51,87 \pm 2,03\%$.

Tabela 1 – Efeito da infusão da M. vulgare sobre os padrões hematológicos das aves tratadas; os números são o resultado da média \pm EPM N=5.

	CN	CP	IMV2%	IMV4%	IMV6%
LEUCÓCITOS ($\times 10^6$ / μ L)	$31,00 \pm 2,75$	$25,20 \pm 2,68^{****}$	$27,60 \pm 9,20^{**}$	$23,60 \pm 1,92^{****}$	$25,00 \pm 1,60^{****}$
ERITRÓCITOS ($\times 10^6$ / μ L)	$2,29 \pm 0,10$	$2,48 \pm 0,02$	$2,29 \pm 0,14$	$2,39 \pm 0,07$	$2,51 \pm 0,25$
VCM (fl)	$149 \pm 2,54$	$139,2 \pm 1,75$	$147,75 \pm 2,31$	$140,4 \pm 1,55$	$136,2 \pm 1,15$
HEMATÓCRITO (%)	$34,4 \pm 1,92$	$34,2 \pm 2,88$	$32,6 \pm 1,52$	$33,6 \pm 7,20$	$34,2 \pm 5,28$
HETERÓFILO ($\times 10^3$ / μ L)	$12,48 \pm 7,81$	$13,11 \pm 3,45$	$15,42 \pm 5,14$	$9,35 \pm 3,37^*$	$6,91 \pm 1,14^{***}$
LINFÓCITOS ($\times 10^3$ / μ L)	$12,73 \pm 9,63$	$6,28 \pm 1,36^{****}$	$10,20 \pm 2,88$	$11,32 \pm 1,27$	$14,42 \pm 4,55$
MONÓCITOS ($\times 10^3$ / μ L)	$1,44 \pm 2,31$	$2,47 \pm 4,54^{****}$	$0,80 \pm 2,05^{**}$	$0,99 \pm 2,78^*$	$0,65 \pm 1,53^{***}$
EOSINÓFILOS ($\times 10^3$ / μ L)	$3,39 \pm 8,78$	$3,47 \pm 2,88$	$2,44 \pm 5,28^{**}$	$2,05 \pm 7,20^{***}$	$1,58 \pm 1,52^{****}$

Fonte: Elaborado pelo autor

Diferença entre grupo CN e tratados com M. vulgare, sendo que: ($P < 0,05$; * $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$).*

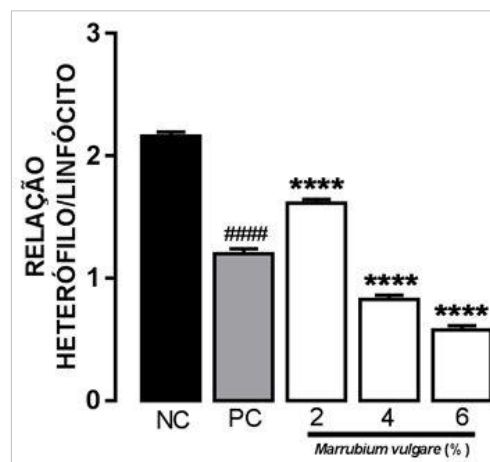
O resultado da análise dos monócitos demonstrou que houve redução significativa no número de células circulantes dos três grupos tratados com a planta, sendo $42,14 \pm 7,23\%$, $31,42 \pm 3,97\%$ e $50,00 \pm 6,25\%$ para IMV2, IM4 e IMV6, respectivamente, Em relação ao grupo CP, houve um acréscimo de $70 \pm 10,76\%$ nas células circulantes,

Com relação aos eosinófilos, observamos claramente uma redução significativa dose-dependente nos três grupos IMV2, IM4 e IMV6, com redução de $30,38 \pm 2,55\%$, $11,50 \pm 3,41\%$

e $13,86 \pm 1,25$, respectivamente, em relação ao grupo CN. O grupo CP manteve-se estável em todos os tratamentos,

Quando analisadas a relação heterofilos/linfócitos (H/L) como indicativo de estresse das aves, houve uma redução significativa dose-dependente em todos os grupos tratados com IMV (Figura 6). As inibições máximas obtidas nos grupos IMV2%, IMV4% e IMV6% foram de $24,17 \pm 1,47\%$, $59,57 \pm 1,66\%$ e $72,99 \pm 1,76\%$, respectivamente,

Figura 6 – Efeito da infusão da M. vulgare sobre H/L das aves tratadas; cada barra representa a média dos pesos semanais dos grupos tratados e as linhas verticais representam o EPM.



Fonte: Elaborado pelo autor

Diferença entre grupo CN e tratados com *M. vulgare*, sendo que: (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$).

Diferença entre grupo CN e CP sendo que: (#### $P < 0,0001$),

A razão H/L é um índice confiável para avaliar o estresse em aves (SCHMIDT et al., 2007; HABIBIAN et al., 2014), Na avicultura industrial, a busca pela redução do estresse térmico é constante e fator determinante no desempenho zootécnico final. Vários estudos concluíram que o estresse térmico causou um aumento significativo na razão H/L (AKHAVAN-SALAMAT; GHASEMI, 2016; GITOEE et al., 2018; HOSSEINI-VASHAN; GOLIAN; YAGHOBFAR, 2016),

Alguns os autores atribuíram o aumento na contagem de linfócitos e diminuições na razão H/L pela suplementação de cromo em galinhas submetidas a estresse calórico à diminuição da secreção de glicocorticóides (EBRAHIMZADEH; FARHOOMAND; NOORI, 2012), sugerindo que a administração da infusão da planta possui potencial efeito imunomodulador e potencial redutor do estresse causado em criações comerciais de frangos de corte,

4.3 INFLUÊNCIA DA INFUSÃO DA *M. vulgare* SOBRE ENZIMAS MARCADORAS DE LESÃO HEPÁTICA, PROTEÍNAS E METABÓLITOS

A análise sistemática dos compostos bioquímicos sanguíneos foi realizada, pois contribuem para a elucidação dos possíveis efeitos toxicológicos da *M. vulgare* em frangos de conte. Em modelos experimentais de toxicidade aguda, a planta demonstrou ser hepatoprotetora (AKTHER et al., 2013; ETTAYA et al., 2016), dentre muitas outras atividades biológicas relatadas.

Sendo a primeira vez que o modelo experimental foi empregado em aves, à administração na forma de infusão nas doses crescentes aplicadas no nosso estudo não foi observado alterações deletérias significantes sobre células vermelhas ou brancas, bem como sobre órgãos como rins e fígado na análise bioquímica enzimática e de metabólitos sanguíneos, (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultados da bioquímica enzimática e de metabólitos sanguíneos obtidos no sangue de aves tratados com a infusão da M. vulgare ao final do 28º dia de tratamento; os números são o resultado da média ± EPM, N=5,

	CN	CP	IMV2%	IMV4%	IMV6%
AST (UI/L)	239,5 ± 2,08	273,75 ± 1,17	473,6 ± 1,36**	465 ± 3,52**	248,25 ± 1,77
ALT (UI/L)	22,0 ± 7,0	28,75 ± 1,57	32,25 ± 1,07	29,25 ± 1,43	31,75 ± 1,01
GGT (UI/L)	38,75 ± 1,05	39,50 ± 3,70	24,00 ± 1,00**	26,00 ± 6,80**	29,00 ± 6,20*
URÉIA (mg/dL)	11,50 ± 9,00	10,00 ± 6,00	12,75 ± 1,48	12,75 ± 1,28	12,00 ± 6,00
ALBUMIA (g/dl)	1,55 ± 2,0	1,42 ± 2,75	1,25 ± 3,0	1,72 ± 1,48	1,32 ± 1,48
ACIDO ÚRICO (mg/dL)	8,30 ± 5,21	9,39 ± 8,23	7,33 ± 8,32	7,60 ± 2,94	6,99 ± 3,53

Fonte: Elaborado pelo autor

*Diferença entre grupo CN e tratados com M. vulgare, sendo que: (*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; ****P<0,0001).*

A ausência de sinais clínicos visível nos animais tratados corrobora para descartar tais efeitos nocivos da IMV. Devido à ausência de literatura da administração da *M. vulgare* em animais de produção, procuramos demonstrar que a utilização de doses crescentes de forma crônica poderia induzir um efeito tóxico sobre os animais tratados. Paralelamente a esses dados, observamos uma maior higidez nos animais do grupo que recebeu a maior dose, com aumento expressivo do peso final, bem como melhora do índice de CA, maior área absortiva jejunal e uma redução exponencial na relação H/L, corroborando com os achados literários da planta,

Não foi possível observar alterações estatisticamente significantes no perfil da enzima hepática ALT entre grupos tratados e grupo controle. A enzima AST demonstrou alterações

significativas nos grupos IMV2% e IMV4% ($P < 0,01$). A literatura demonstra que valores de AST acima de 275UI/L sugerem aumento da sua atividade, que pode estar relacionado a distúrbios musculares ou hepáticos. Valores de AST acima de 800UI/L são sugestivos de dano hepático severo, sendo que os valores máximos encontrados em nosso trabalho correspondem à metade do valor máximo de referência (CAMPBELL, 2004).

CAMPBELL, 2004 demonstrou que os níveis médios basais da enzima AST foram de 210UI/L, corroborando com nosso estudo que demonstrou na dose máxima um valor de 248UI/L. Quando analisada a enzima GGT, obtivamos diferenças estatísticas entre os grupos CN e IMV2%, IMV4% e IMV6%, com inibições máximas de $38,06 \pm 1,55\%$, $32,90 \pm 2,66\%$ e $25,16 \pm 2,44\%$, respectivamente. A concentração da enzima GGT sofreu alteração acima do limite máximo encontrado na literatura, de 10U/L (SCHMIDT et al., 2007; THRALL et al., 2007).

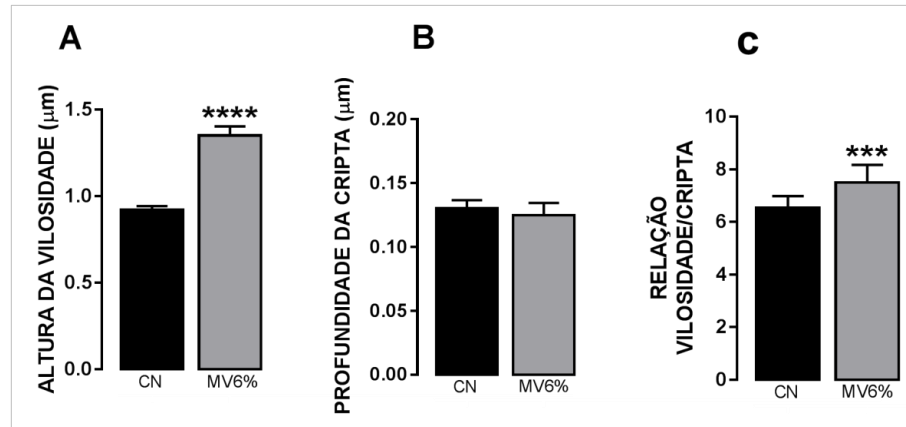
A albumina é sintetizada exclusivamente no fígado, possuindo um importante papel na elucidação de doenças hepáticas (SCHMIDT et al., 2007). Contudo, como observado na Tabela 2, não houve alterações significativas nos níveis séricos de albumina entre grupos controle e tratados com a planta. Em relação aos marcadores renais, não se verificou aumento ou redução significativa do ácido úrico e ureia.

As concentrações sanguíneas da ureia podem ser influenciadas principalmente através da dieta, ou por ingestão de proteínas, hidratação da ave, taxa de excreção renal, sendo útil na avaliação da função hepática, uma vez que o fígado é o responsável pela sua síntese (SCHMIDT et al., 2007). Pode-se dizer que apenas em concentrações superiores a 15mg/dL de ácido úrico indicam algum tipo de lesão renal (THRALL et al., 2006).

4.4 INFLUÊNCIA DA INFUSÃO DA *M. vulgare* SOBRE A MORFOLOGIA, MORFOMETRIA JEJUNAL

O aumento da área de superfície das vilosidades proporciona maior absorção dos nutrientes disponíveis e está intimamente relacionada ao aumento da altura das vilosidades (AWAD; GHAREEB; BÖHM, 2008). Este achado é consistente com os resultados de Hashemipour et al., (2013), que relataram que a inclusão de compostos fitogênicos aumentou a altura das vilosidades e relação vilosidade/cripta, corroborando diretamente com nossos achados, onde obtivemos um aumento significativo da altura da vilosidade em IMV6% quando comparado com CN ($P < 0,0001$).

Figura 7 – Efeito da infusão da *M. vulgare* sobre a altura da vilosidade (A), profundidade da cripta (B) e a relação vilosidade/cripta (C) jejunal das aves do grupo IMV6% comparados com CN; cada barra representa a média dos valores mensurados e as linhas verticais representam o EPM.



Fonte: Elaborado pelo autor
Diferença entre grupo CN e MV6%, sendo que: (***) $P < 0,001$; (****) $P < 0,0001$.

Na análise estatística descritiva morfológica entre grupo CN e IMV6%, não houve alteração jejunal significativa quanto a infiltrado inflamatório, congestão, descamação, lesões de coccidiose, grumos bacterianos, criptas císticas, presença de muco, necrose ou edema. O resultado coincide com a morfometria na qual obtivemos uma cripta maior em relação ao grupo não tratado e não encontramos alterações deletérias na membrana mucosa de jejuno.

Os estudos avaliando os efeitos fitobióticos produzidos através da adição de óleos essenciais em dieta de frangos de corte obtiveram um melhor desempenho zootécnico (ADASZYŃSKA-SKWIRZYŃSKA; SZCZERBIŃSKA, 2019; BARBARESTANI et al., 2020), proporcionou alterações benéficas na morfologia intestinal e macroflora dos animais. Isto mostrou uma atividade antimicrobiana sobre os principais patógenos do intestino (*Escherichia coli* e *Salmonella sp*) sem inibir a quantidade de bactérias de fermentação láctica, que são essenciais para a manutenção de uma estrutura saudável do intestino (MOHITI-ASLI; GHANAATPARAST-RASHTI, 2018; ADASZYŃSKA-SKWIRZYŃSKA; SZCZERBIŃSKA, 2019). Isso tudo em associação com melhorias nas propriedades histomorfológicas, como a altura das estruturas das vilosidades e área de superfície (MOHITI-ASLI; GHANAATPARAST-RASHTI, 2018), garantindo assim aos animais maior digestibilidade quando alimentado com ração, uma melhor absorção de nutrientes, aumentando a capacidade antioxidante e impulsionando da imunidade do animal. Juntas, essas variáveis contribuíram diretamente para a melhor taxa de desempenho (KUMAR et al., 2017; KHATUN et al., 2018).

Xu et al. (2009) destacou que a altura das vilosidades para a proporção da profundidade da cripta é um parâmetro crucial para estimar a capacidade de absorção do intestino delgado. Long et al. (2018) relataram que vilosidades intestinais mais longas podem fortalecer o contato entre o intestino e os nutrientes e assim melhoram a digestão e a absorção. Li et al. (2015) relataram que uma proporção maior da altura das vilosidades para a profundidade da cripta reflete uma maior capacidade de digestão e absorção. Todos os trabalhos reforçam os resultados encontrados em nossa morfologia jejunal,

Podemos sugerir nesse trabalho que os mecanismos responsáveis pela ação fitobiótica da planta estejam, de alguma maneira, ligados aos efeitos espasmolítico e gastroprotetor (SCHLEMPER et al., 1996; OLIVEIRA et al., 2011). Seu efeito espasmolítico (SCHLEMPER et al., 1996) poderia contribuir com o retardo do conteúdo em nível intestinal, favorecendo maior absorção de nutrientes, intrinsecamente conectados com a melhora da microflora intestinal e o aumento da área absorptiva.

Khadem et al. (2014) sugerem que o principal mecanismo de ação ligado aos promotores de crescimento esteja ligado ao efeito anti-inflamatório dos antibióticos e compostos fitogênicos, pois as subdoses usualmente utilizadas destes fármacos não atingem a MIC capaz de eliminar as bactérias patogênicas, Sua hipótese anti-inflamatória e não-antibiótica dos promotores do crescimento antimicrobianos fundamenta-se em testes *in vitro*, com oxitetraciclina e extrato de *Macleaya cordata*, que demonstrou efeito anti-inflamatório utilizando a metade da MIC recomendada para ação antibiótica de cada droga, Em teste *in vivo* com frangos de corte, a *Macleaya cordata* apresentou redução significativa da expressão de vários genes inflamatórios no jejuno, sustentando a teoria anti-inflamatória.

Segundo Soler et al. (2016), em estudo feito com subdoses de oxitetraciclina em suínos, comprovaram a redução de diferentes proteínas séricas agudas relacionadas à inflamação, oxidação e metabolismo lipídico, bem como, promoveu maior crescimento nos animais tratados,

4.5 ANÁLISE METABOLÔMICA ULTRACROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA ACOPLADA ÀS MASSAS

Em geral, o esqueleto labdano é o esqueleto marcador para todo o gênero *Marrubium* sp e particularmente para a *Marrubium vulgare*. Investigações prévias com *M. velutinum* e *M. cyllenium* revelaram que estas plantas são uma rica fonte de diterpenos, glicosídeos

feniletanóides e flavonoides com interessantes atividades biológicas (KARIOTI; HEILMANN; SKAL TSA, 2005). Os diterpenoides, em particular, tem uma ampla variedade de usos farmacêuticos, além de suas diversas outras aplicações industriais (BOHLMANN; KEELING, 2008; HILLWIG et al., 2011).

Para acompanhar em plasma de aves, os derivados metabólicos dos componentes químicos presentes no extrato obtido por infusão, um estudo comparativo do extrato e do plasma de aves foi realizado. A amostra biológica e extrato aquoso foram submetidos a análises de cromatografia líquida ultra eficiente acoplada a espectrometria de massas (UPLC-ESI-MS) (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise UPLC-ESI-MS, ESI-MS (modo Negativo) e ESI-MS (modo Positivo) obtida a partir da injeção da infusão da *M. vulgare* (extração aquosa).

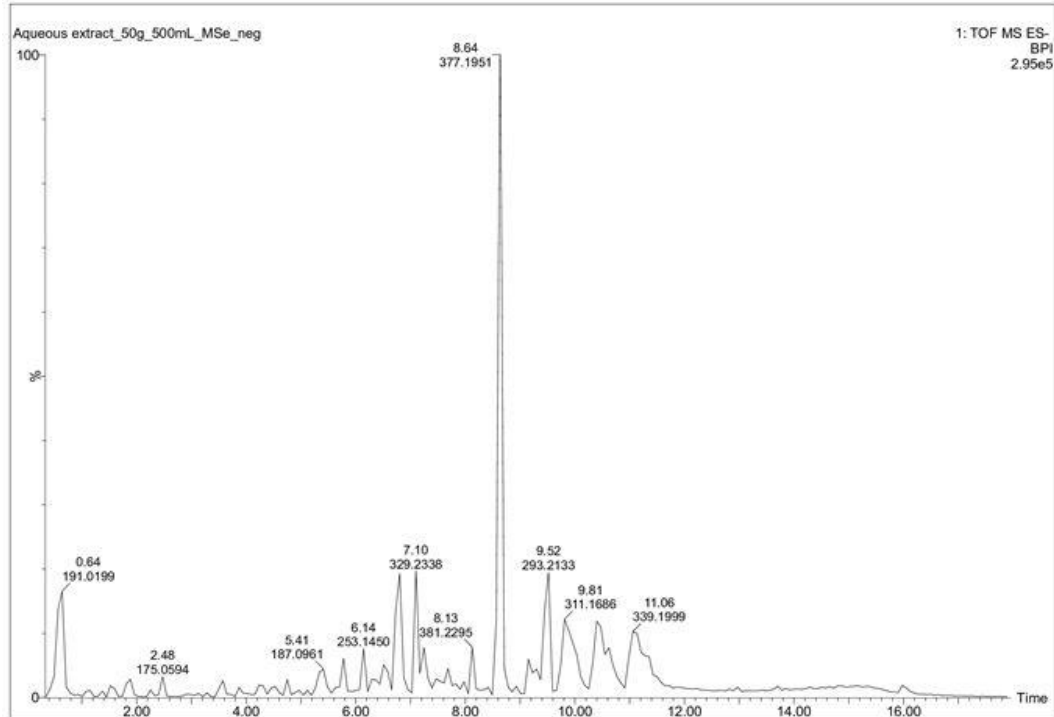
Tempo retenção (min)	Massa observada (m/z)	Íon	Massa teórica (m/z)	Fórmula molecular	Identidade
ESI-MS (modo negativo)					
0,64	191,0199	-	191,0192	[C ₆ H ₈ O ₇ -H] ⁻	Ácido cítrico
5,78	243,1230	-	243,1232	[C ₁₂ H ₂₀ O ₅ -H] ⁻	-
6,14	253,1450	-	253,1440	[C ₁₄ H ₂₂ O ₄ -H] ⁻	Sesquiterpeno
6,81	327,2162	135,0289 171,1031 211,1336	327,2171	[C ₁₈ H ₃₂ O ₅ -H] ⁻	Fitoprostanoid relacionado a Ent-16-epi-16-F1t-PhytoP
7,10	329,2338	197,1141	329,2328	[C ₁₈ H ₃₄ O ₅ -H] ⁻	Fitoprostanoid relacionado a Ent-16-epi-16-F1t-PhytoP
7,25	327,2162	-	327,2171	[C ₁₈ H ₃₂ O ₅ -H] ⁻	Fitoprostanoid relacionado a Ent-16-epi-16-F1t-PhytoP
7,69	307,1910	-	307,1909	[C ₁₈ H ₂₇ O ₄ -H] ⁻	Phytoprostanoid relacionado a 16-B1-PhytoP
8,13	381,2295	-	381,2277	[C ₂₁ H ₃₄ O ₆ -H] ⁻	Diterpeno
8,64	377,1951	-	377,1964	[C ₂₁ H ₃₀ O ₆ -H] ⁻	Diterpeno relacionado a Callihypolin A
9,15	369,2656	-	369,2641	[C ₂₁ H ₃₈ O ₅ -H] ⁻	-
ESI-MS (modo positivo)					
0,49	198,0521	-	-	[C ₇ H ₇ N ₃ O ₄ +H] ⁺	-
1,08	166,0870	120,0805	166,0868	[C ₉ H ₁₁ NO ₂ +H] ⁺	Fenilalanine
1,89	205,0980	188,0714	205,0977	[C ₁₁ H ₁₁ O ₂ +H] ⁺	Triptofano
6,29	579,1495	271,0625	579,1503	[C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂ +H] ⁺	Protoantocianidin
7,03	287,2001	269,1905 243,1753 221,1530	287,2011	[C ₁₉ H ₂₆ O ₂ +H] ⁺	Nor-diterpeno relacionado a ácido abiético
7,54	315,0880	-	315,0869	[C ₁₇ H ₁₄ O ₆ +H] ⁺	Pectolarigenin
8,13	301,2185/ 319,2286	301,2185 289,2170 283,2079 271,2073;	319,2273	[C ₂₀ H ₃₀ O ₃ +H] ⁺	Marrubenol
8,64	665,4077	315,1969 287,2000 269,1905 221,1530	665,4053	[2 x C ₂₀ H ₂₈ O ₄ +H] ⁺	Marrubiina
9,08	315,1970/ 333,2072	315,1969 287,2000 269,1905 221,1530	333,2066	[C ₂₀ H ₂₈ O ₄ +H-H ₂ O] ⁺ / [C ₂₀ H ₂₈ O ₄ +H] ⁺	Isômero de Marrubiina
9,52	277,2177	-	277,2168	[C ₁₈ H ₂₈ O ₂ +H] ⁺	Ácido graxo poliinsaturado
9,96	279,2335	-	279,2324	[C ₁₈ H ₃₀ O ₂ +H] ⁺	Ácido graxo poliinsaturado

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os constituintes característicos do gênero *Marrubium sp* são considerados os diterpenos, incluindo a marrubiína como seu principal composto que é o mais conhecido e o primeiro a ser isolado (PIOZZI et al., 2006). Neste estudo, quando comparados os cromatogramas da infusão da planta e da furanolactona diterpênica marrubiína, que é um marcador padrão da *M. vulgare*, podemos observar que o pico do ponto de retenção desse composto fitoquímico coincide com o pico obtido com a injeção da infusão. Em nosso estudo não podemos identificar um pico no ponto de retenção no plasma das aves, que poderiam denotar a absorção de diterpenos transformados farmacocineticamente (Figura 8).

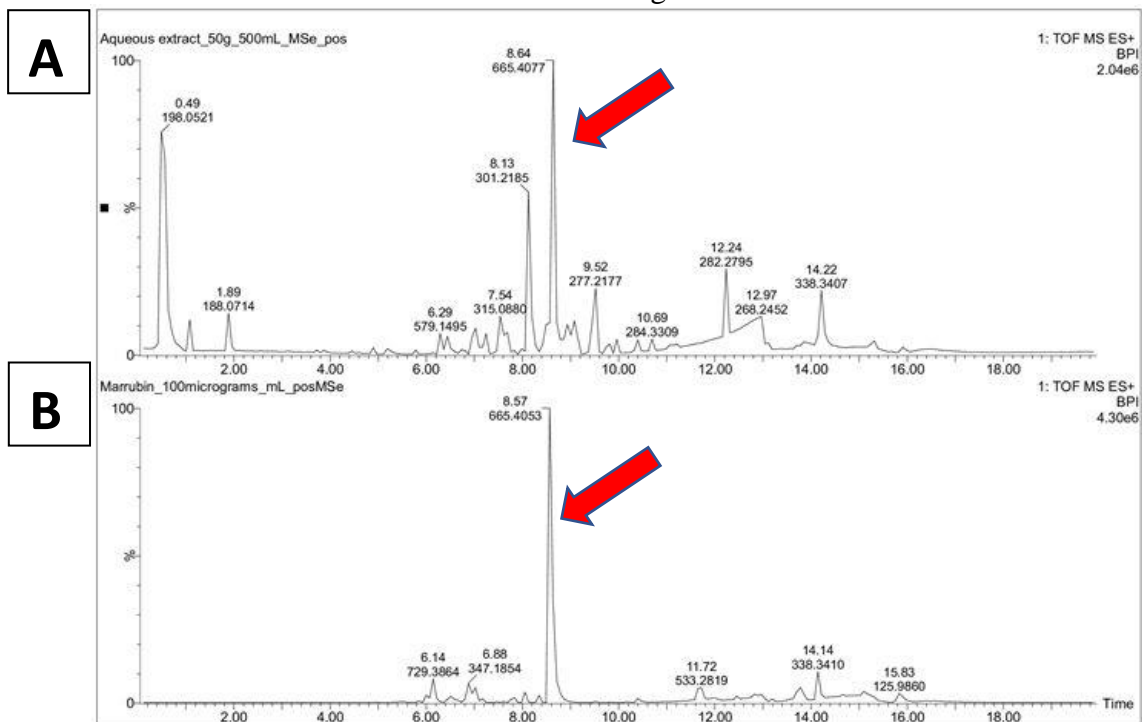
Em estudo realizado com frangos de corte, avaliou a presença de compostos polifenóis em indivíduos alimentados com subprodutos da uva, por possuir efeitos antioxidantes. A análise cromatografia líquida de alta eficiência revelou a presença de 32 compostos metabólicos fenólicos, alguns dos quais encontrados apenas em aves que receberam o subproduto da uva. Além disso, 21 compostos foram identificados em concentrações significativamente maiores nos animais tratados com subprodutos (MUÑOZ-GONZÁLEZ et al., 2019). O trabalho tem analogia com nosso estudo, pois demonstra ser possível identificar compostos secundários em plasma sanguíneo de frangos de corte, podendo assim atribuir tais efeitos melhoradores de desempenho zootécnico e saúde a seus devidos metabólitos. A não evidência de compostos terpenoides no plasma das aves utilizadas em nosso estudo pode estar relacionada com o tempo entre a aplicação da IMV pela via oral e a coleta de plasma dos animais.

Figura 8 – Cromatograma obtido a partir de UPLC–MS, ESI - modo Negativo, representativo da infusão do extrato aquoso na dose de 50g da planta em 500ml de água.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 9 – Cromatograma obtido a partir de UPLC–MS, ESI - modo Positivo, representativo da infusão do extrato aquoso na dose de 50 g da planta em 500 mL de água (A) e da injeção de marrubiína pura (B). A seta indica a coincidência do pico de retenção de marrubiína em ambos os registros.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A absorção e o metabolismo de aditivos fitogênicos em rações de aves devem ser investigados e estudados em relação ao metabolismo e deposição de seus principais compostos nos tecidos destinados à produção de alimentos, A utilização de óleo essencial de tomilho (*Thymus vulgaris L.*) em alimentação de frangos de corte resultou em aumento significativo das concentrações de timol em seu plasma sanguíneo quando analisado por meio da cromatografia (OCEL’OVA et al., 2016).

4.6 DESENVOLVIMENTO DE ÓRGÃO INTERNOS E MÚSCULO PEITORAL

Não houve diferença significativa com base na análise estatística do desenvolvimento dos órgãos internos quando comparados com o peso relativo do fígado, intestino e ventrículo de cada animal entre grupos (Tabela 4), Ao analisar o peso relativo do músculo peitoral, observou-se uma diferença significativa ($P < 0,05$) em todos os grupos tratados com infusão a infusão da planta em relação ao CN. Em um teste estatístico para circunferência do músculo peitoral, obtivemos diferença significativa em IMV4 e IMV6 ($P < 0,05$) (Tabela 4). No decorrer da necropsia, não foram encontradas alterações patológicas macroscópicas identificáveis dos órgãos,

Isabel e Santos (2009) registraram um importante aumento na musculatura peitoral de frangos alimentados com uma mistura de cravo e canela, de modo similar aos resultados deste estudo. A ausência de diferença de peso dos órgãos internos está em concordância com pesquisas anteriores, onde os efeitos dos aditivos fitogênicos sobre o peso relativo dos órgãos não puderam ser observados (HERNÁNDEZ et al., 2004; AMAD et al., 2011).

Tabela 4 – Efeito da infusão de M. vulgare sobre o peso relativo (% do peso relativo) dos órgãos selecionados, em relação à média do peso final e a circunferência peitoral (cm) dos grupos tratados; os números são o resultado da média \pm EPM.

	CN	CP	IMV2%	IMV4%	IMV6%
Fígado (%)	3,40 \pm 0,02	3,58 \pm 0,01	2,87 \pm 0,01	3,21 \pm 0,00	3,10 \pm 0,01
Peito (%)	20,43 \pm 0,07	21,43 \pm 0,22	23,34 \pm 0,08*	24,31 \pm 0,10*	24,45 \pm 0,0*
Ventrículo (%)	3,99 \pm 0,01	4,28 \pm 0,01	3,77 \pm 0,00	3,80 \pm 0,01	3,51 \pm 0,01
Intestino (%)	4,83 \pm 0,01	4,81 \pm 0,01	5,07 \pm 0,02	5,08 \pm 0,03	5,05 \pm 0,01
Circunferência peitoral (cm)	22,40 \pm 0,70	21,40 \pm 3,70	22,90 \pm 2,20	23,90 \pm 4,70*	24,40 \pm 0,70*

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.7 EFEITOS DA INFUSÃO DA *M. vulgare* SOBRE A QUALIDADE SENSORIAL DA CARNE

As características L* (luminosidade), a* (intensidade da cor vermelha) e b* (intensidade da cor amarela) não diferiram estatisticamente, porém houve tendência não significativa do grupo tratado se apresentar mais luminosos que o controle. Da mesma forma, médias positivas demonstraram redução na intensidade da cor amarela (Tabela 5).

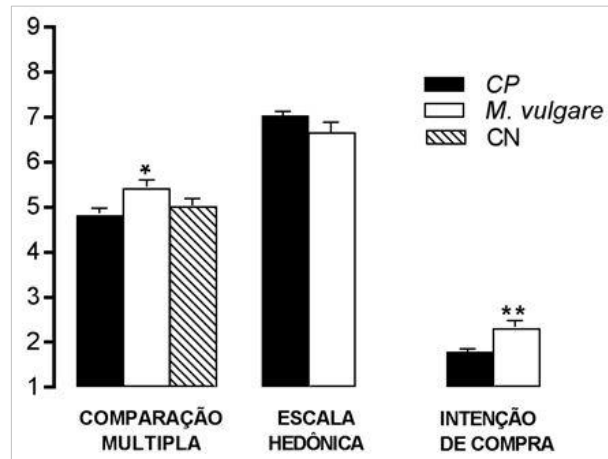
Tabela 5 – Efeito da administração da infusão de M. vulgare sobre a cor da carne produzida; os números são o resultado da média ± EPM.

Grupos	L*	a*	b*
CN	33.39 ± 1.76	3.87 ± 0.39	6.97 ± 0.29
IMV6%	34.14 ± 1.34	4.16 ± 0.20	6.42 ± 0.28

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em relação à análise dos testes sensoriais, na comparação múltipla o CP e o CN obtiveram médias semelhantes de 4,80±0,17 e 5,0±0,17, respectivamente, não diferindo estatisticamente em relação ao sabor. O Grupo IMV6% teve o sabor ligeiramente mais intenso que o controle (valor médio de 5,40±0,18), diferindo no teste estatístico (P<0,05). Na escala hedônica não houve diferença significativa entre a planta e o CP no quesito de gosto (P<0,05), porém houve uma tendência não significativa do grupo CP ter sido mais preferido do que o IMV6%, evidenciando as médias de pontuação entre os provadores foram gostei ligeiramente (7,0±0,16) e regularmente (6,6±0,18).

*Figura 10 – Efeito da infusão de *M. vulgare* sobre qualidade sensorial da carne de frangos Griller; as barras representam o valor real de aceitação nas comparações múltiplas e na escala hedônica ou na intenção de compra; cada barra representa a média dos valores mensurados e as linhas verticais representam os EPM.*



Fonte: Elaborado pelo autor.

Diferença entre grupo CP, CN e *M. vulgare*, sendo que: (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$).

Quando perguntados sobre a intenção de compra da carne das aves do grupo CP, houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) em relação à carne dos animais que receberam a administração de IMV6%. Sendo que a média da intenção de compra ficou entre compraria sempre e compraria frequentemente ($1,70 \pm 0,20$ e $2,30 \pm 0,14$, respectivamente), o que concorda com os resultados obtidos pela escala hedônica.

Quanto ao padrão de cor L^* (luminosidade), a^* (intensidade da cor vermelha) e b^* (intensidade da cor amarela), não houve diferença entre grupos, mas possui uma tendência não significativa dos grupos tratados mostrando mais luminosidade do que o grupo controle. De forma similar, médias positivas demonstraram uma redução na intensidade amarela (Tabela 5).

De acordo com Moraes et al. (2016), a adição de óleo de canola não promoveu variação da intensidade luminosidade entre frangos tratados e controle. No entanto, havia uma diferença considerável nas médias do grupo em termos de intensidade de cor, com aumento no nível de farinha de canola em comparação com as médias em nosso estudo. A cor da carne varia de acordo ao teor de milho na dieta das aves ou outros ingredientes contendo substâncias chamadas xantofilas, que são substâncias solúveis em gordura, conferindo coloração laranja-amarelado (SILVA et al., 2000). Portanto, todos os grupos foram alimentados com a mesma formulação de ração, reforçando assim nossos resultados. Também foi notado que a planta não causou alteração do padrão de cor e gosto da carne.

4.8 ATIVIDADES BIOLÓGICAS QUE CONTRIBUEM PARA A AÇÃO FITOBIÓTICA

Quando observamos de maneira global e analisamos sistematicamente os resultados obtidos na pesquisa, pode-se dizer que a ação fitobiótica está intimamente ligada a mecanismos sinérgicos de melhoria da saúde animal. Com a mensuração conjunta, de todos os dados já mencionados, podemos enaltecer as ações antioxidantes, anti-inflamatória, imunomoduladora e antibiótica no controle da disbiose intestinal.

As aves que receberam a infusão de *M. vulgare* se sobressaíram na melhoria da saúde intestinal, com uma maior área de absorção e com aumento da relação vilosidade/cripta, corroborando com os resultados, Baurhoo et al., (2007) descreveu que o aumento da relação vilo/cripta aumenta a atividade das enzimas digestivas da mucosa, resultando em melhor digestibilidade. Windisch et al. (2008) descreveram que este aumento estaria relacionado as ações anti-inflamatória e antioxidante das plantas, pois os radicais de oxigênio liberados durante os processos digestivos atuam na mucosa superficial do intestino e encurtam as vilosidades intestinais. A redução das bactérias patogênicas intestinais, associado a redução da inflamação contribuiu para uma melhor morfologia e morfometria intestinal (ZENG et al., 2015).

Recentemente tem crescido o interesse em plantas medicinais contendo antioxidantes e fitoquímicos ativos, tais como compostos fenólicos, terpenoides e vitaminas, e seu potencial uso como nutracêuticos e/ou aditivos de rações na prevenção de muitas doenças (WINDISCH et al., 2008). A *M. vulgare* é essencialmente rica em compostos fenólicos entre outros fitoquímicos e é largamente usada na medicina tradicional humana e animal.

Os principais indicadores do efeito de intensificação nos índices zootécnicos, no sabor da carne e na redução do estresse podem estar relacionados à interação de antimicrobiano (ZARAI et al., 2011), antioxidante (WEEL et al., 1999), protetor de membrana mucosa (OLIVEIRA et al., 2011), anti-inflamatório (EL ABOUYI et al., 2013) e atividades imunomoduladoras (DAOUDI et al., 2013), que juntos podem contribuir para uma melhor saúde animal dos animais, resultando assim em um efeito fitogênico. Em conjunto, essas ações farmacológicas podem contribuir na melhoria da saúde animal através do efeito fitogênico e minimizando as variáveis dos sistemas de confinamento intensivo.

LEE et al. (2018) avaliou a atividade antioxidante em frangos após adicionar *Allium hookeri* à ração e monitorou enzimas específicas do metabolismo oxidativo, obtendo assim

resultados importantes na promoção do crescimento e, ao mesmo tempo, confirmando a ação antioxidante do suplemento e melhoria da produtividade e saúde animal.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a administração da infusão de *M. vulgare* levou a um aumento no peso final das aves e uma redução significativa da conversão alimentar, sem alterações nas características sensoriais ou de cor da carne, bem como, não se observou alterações na higidez das aves e alterações toxicológicas. Dessa forma, qualquer ganho em gramas na conversão e no peso individual é um grande avanço para a produção industrial, pois representa uma redução nos custos globais da avicultura. Os mecanismos para melhorar o desempenho produtivo dos frangos ainda precisam ser investigados no futuro, a fim de confirmar a *M. vulgare* como potencial agentes fitobióticos que podem ser adicionados às rações a fim de aumentar os índices zootécnicos e desenvolver a avicultura industrial.

REFERÊNCIAS

- ABBONDANZA, A.; BRECCIA, A.; CRESPI, A. Biosynthesis of labeled molecules: mechanism of biosynthesis reactions of precursors of furanic terpenes and phytosterols. **Preparation Biomedical Application Label Molecular Proceedings Symposium**, [s. l.], p. 95-101, 1964.
- ABDUSSALAM, U.S., ALIYU, M.; MAJE, I.M. *In vivo* antiplasmodial activity of ethanol leaf extract of *Marrubium vulgare* L. (Lamiaceae) in *Plasmodium berghei-berghei* infected mice. **Tropical Journal Natural Product Research**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 132-135, 2018.
- AĆIMOVIĆ, M.; JEMERIC, K.; SALAJ, N.; GAVARIC, N.; KIPROVSKI, B.; SIKORA, V.; ZEREMSKI, T. *Marrubium vulgare* L.: A phytochemical and pharmacological overview. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 12, p.2898, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/molecules25122898>>.
- ADASZYŃSKA-SKWIRZYŃSKA, M.; SZCZERBIŃSKA, D. The effect of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil as a drinking water supplement on the production performance, blood biochemical parameters, and ileal microflora in broiler chickens. **Poultry Science**, [s. l.], v. 98, n. 1, p. 358-365, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.3382/ps/pey385>>.
- ADEGOKE, A. A.; AMOAH, I. D.; STENSTRÖM, T.A.; VERBYLA, M. E.; MIHELICIC, J. R. Epidemiological evidence and health risks associated with agricultural reuse of partially treated and untreated wastewater: a review. **Frontiers in Public Health**, [s. l.], v. 6, p. 337, 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3389%2Fpubh.2018.00337>>.
- AHVAZI, M.; BALALI, G.; JAMZAD, Z.; SAEIDI, H. A taxonomical, morphological and pharmacological review of *Marrubium Vulgare* L., an old medicinal plant in Iran. **Journal of Medicinal Plants**, [s. l.], v. 17, n. 65, p. 7-24, 2018. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/A-Taxonomical%2C-Morphological-and-Pharmacological-of-Ahvazi-Balali/7417104929d64e35050d032fa8d36a7341fed243>>.
- AKBARI, S.; ABDURAHMAN, N. H.; YUNUS, R. M.; FAYAZ, F.; ALARA, O. R. Biosurfactants—a new frontier for social and environmental safety: a mini review. **Biotechnology Research and Innovation**, [s. l.], v.2, n. 1, p. 81-90, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biori.2018.09.001>>.
- AKHAVAN-SALAMAT, H.; GHASEMI, H. A. Alleviation of chronic heat stress in broilers by dietary supplementation of betaine and turmeric rhizome powder: dynamics of performance, leukocyte profile, humoral immunity and antioxidant status. **Tropical Animal Health Production**, [s. l.], v. 48, p. 181-188, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11250-015-0941-1>>.
- AKTHER, N.; SHAWL, A. S.; SULTANA, S.; CHANDAN, B. K.; AKHTER, M. Hepatoprotective activity of *Marrubium vulgare* against paracetamol induced toxicity. **Journal of Pharmacy Research**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 565–570, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jopr.2013.06.023>>.

ALVARENGA, B. O. et al. Efeitos de fontes alternativas de fósforo nas rações de engorda e abate sobre a morfologia intestinal de frango de corte. **Bioscience Journal**, [s. l.], v. 20, p. 55-59, 2004. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Efeitos-de-fontes-alternativas-de-fosforo-nas-de-e-Alvarenga-Beletti/4f456f864f3426a59230f52a1c0f642b2792235a>>.

AMESSIS-OUCHEMOUKH, N.; ABU-REIDAH, I. M.; QUIRANTES-PINÉ, R.; MADANI, K.; SEGURA-CARRETERO, A. Phytochemical profiling, *in vitro* evaluation of total phenolic contents and antioxidant properties of *Marrubium vulgare* (horehound) leaves of plants growing in Algeria. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 61, p. 120-129, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.indcrop.2014.06.049>>.

AOUNI, R.; ATTIA, M. B.; JAAFOURA, M. H.; BIBI-DERBEL, A.; HAOUARI, M. Effects of the hydroethanolic extract of *Marrubium vulgare* in female rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 154-158, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.01.010>>.

APPLETON, R. A.; FULKE, J. W. B.; HENDERSON, M. S.; MCCRINDLE, R. The stereochemistry of marrubiin. **Journal of Society Chemistry C: Organic**, [s. l.], n. 0, p.1943-47, 1967. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/J39670001943>>.

ATHANASIADOU, S.; GITHIORI, J.; KYRIAZAKIS, I. Medicinal plants for helminthes parasite control: facts and fiction. **Animal**, [s. l.], v. 1, n. 9, p. 1392–1400, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/s1751731107000730>>.

AWAD, W.; GHAREEB, K.; BÖHM, J. Intestinal structure and function of broiler chickens on diets supplemented with a symbiotic containing *Enterococcus faecium* and oligosaccharides. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 9, p. 2205-2216, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms9112205>>.

BAHADORY, A.; HOLT, W. E.; RASBURY, E. T. Reconstruction modeling of crustal thick- ness and paleotopography of western North America since 36 Ma. **Geosphere**, [s. l.], v. 14, no. 3, p. 1207–1231, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1130/GES01604.1>>.

BARBARESTANI, S. Y.; JAZI, V.; MOHEBODINI, H.; ASHAYERIZADEH, A.; SHABANI, A.; TOGHYANI, M. Effects of dietary lavender essential oil on growth performance, intestinal function, and antioxidant status of broiler chickens. **Livestock Science**, [s. l.], v. 233, n. 103958, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2020.103958>>.

BAURHOO, B.; LETELLIER, A.; ZHAO, X.; RUIZ-FERIA, C. A. Cecal populations of Lactobacilli and Bifidobacteria and *Escherichia coli* populations after *in vivo* *Escherichia coli* challenge in birds fed diets with purified lignin or mannanoligosaccharides. **Poultry Science**, [s. l.], v. 86, n. 12, p. 2509-2516, dez. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.3382/ps.2007-00136>>.

BARKAOU, M.; KATIRI, A.; BOUBAKER, H.; MSANDA, F. Ethnobotanical survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes in Chtouka Ait Baha and Tiznit (Western Anti-Atlas), Morocco. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 198, p. 338-350, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.023>>.

BARTON, M. D. Does the use of antibiotics in animals affect human health? **Australian Veterinary Journal**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. 177-180, 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1998.tb10124.x>>.

BERROUGUI, H.; ISABELLE, M.; CHERKI, M.; KHALIL, A. *Marrubium vulgare* extract inhibits human LDL oxidation and enhances HDL-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophage. **Life Sciences**, [s. l.], v. 80, v. 2, p. 105-112, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.08.040>>.

BIBLE, B. B.; SINGHA, S. Canopy position influences cielab coordinates of peach color. **Hortscience**, [s. l.], v.28, n.10, p.992-993, 1993. Disponível em: <<https://journals.ashs.org/hortsci/downloadpdf/journals/hortsci/28/10/article-p992.xml>>.

BOHLMANN, J.; KEELING, C. I. Terpenoid biomaterials. **The Plant Journal**, [s. l.], v. 54, p. 656-669, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2008.03449.x>>.

BOKAEIAN, M.; SABOORI, E.; SAEIDI, S.; NIAZI, A. A.; BOROJENI, A.; KHAJE, H.; BAZI, S. Phytochemical analysis, antibacterial activity of *Marrubium vulgare* L against *Staphylococcus aureus* in vitro. **Zahedan Journal of Research in Medical Sciences**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. 60–64, 2014. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/emr-169370>>.

BOUDJELAL, A.; HENCHIRI, C.; SIRACUSA, L.; SARI, M.; RUBERTO, G. Compositional analysis and in vivo anti-diabetic activity of wild Algerian *Marrubium vulgare* L. infusion. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 83, n. 2, p. 286-292, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.11.005>>.

BOULILA, A.; SANAA, A.; SALEM, I. B.; ROKBENI, N.; M'RABET, Y.; HOSNI, K.; FERNANDEZ, X. Antioxidant properties and phenolic variation in wild populations of *Marrubium vulgare* L. (Lamiaceae). **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 76, p. 616-622, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.07.069>>.

BOUNOUS, D.; STEDMAN, N. Normal avian hematology: chicken and turkey. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. (Eds.). **Schalm's veterinary hematology**. Nova Iorque, EUA: Wiley; 2000, p.1147-1154.

BOUTERFAS, K.; MEHDADI, Z.; AOUAD, L.; ELAOUFI, M. M.; KHALED, M. B.; LTRECHE, A.; BENCHIHA, W. Does the sampling locality influence on the antifungal activity of the flavonoids of *Marrubium vulgare* against *Aspergillus niger* and *Candida albicans*? **Journal de Mycologie Medicale**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 201-211, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2016.02.019>>.

BRAHMI, N.; SCOGNAMIGLIO, M.; PACIFICO, S.; MEKHOUKHE, A.; MADANI, K.; FIORENTINO, A.; MONACO, P.. H-1 NMR based metabolic profiling of eleven Algerian aromatic plants and evaluation of their antioxidant and cytotoxic properties. **Food Research International**, [s. l.], v. 76, p. 334-341, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.07.005>>.

CAMPBELL, T. W. Clinical Chemistry of Birds. In: THRALL, M. A. **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. Philadelphia, EUA: Williams & Wilkins, 2004, p. 479-492.

CARDOSO, A. L.S. P.; TESSARI, E. N. C. Estudo dos parâmetros hematológicos em frangos de corte. **Arquivos do Instituto de Biologia**, [s. l.], v. 70, n. 4, p. 419-424, out./dez. 2003. Disponível em: <http://www.biologico.agricultura.sp.gov.br/uploads/docs/arq/V70_4/cardoso.pdf>.

CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA). **Resolução Normativa nº 377, de 15 de fevereiro de 2018**. Baixa a Diretriz da Prática de Eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – Concea. Brasília, 2018. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=22/02/2018&jornal=515&pagina=5&totalArquivos=114>>.

DAOUDI, A.; AARAB, L; ABDEL-SATTAR, E. Screening of immunomodulatory activity of total and protein extracts of some moroccan medicinal plants. **Toxicology and Industrial Health**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 245-253, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0748233711430972>>.

DIAZ-SANCHEZ, S.; D'SOUZA, D.; BISWAS, D.; HANNING, I. Botanical alternatives to antibiotics for use in organic poultry production. **Poultry Science**, [s. l.], v. 94, n. 6, p. 1419-1430, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.3382/ps/pev014>>.

EBRAHIMZADEH, S.; FARHOOMAND, P.; NOORI, K. Effects of chromium methionine supplementation on performance, carcass traits, and the Ca and P metabolism of broiler chickens under heat-stress conditions. **Journal of Applied Poultry Research**, [s. l.], mar. 2018.

EL ABOUYI, A.; EL KHYARI, S.; EDDOHA, R.; FIALI-ANSARI, N. Anti-inflammatory effect of hydromethanolic extract from *Marrubium vulgare* Lamiaceae on leukocytes oxidative metabolism: an *in vitro* and *in vivo* studies. **International Journal of Green Pharmacy**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 224-229, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v7i3.327>>.

EL BARDAI, S.; LYOUSSI, B.; WIBOO, M.; MOREL, N. Comparative study of the antihypertensive activity of *Marrubium vulgare* and of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine in spontaneously hypertensive rat. **Clinical and Experimental Hypertension**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 465-474, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1081/ceh-200031818>>.

ELAHE, I.; SAEDEDEH, S.; SHAHLA, S.; AREZOO, A; HAMIDEH, K. Phytochemical analysis, antibacterial activity of *Marrubium vulgare* l against antibiotic resistance *Escherichia coli*. **Iranian Journal of Public Health**, [s. l.], v. 43, p. 105, 2014. Disponível em: <<https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=411903>>.

ELBERRY, A. A.; HARRAZ, F. M.; GHAREIB, S. A.; GABR, S. A.; NAGY, A. A.; ABDEL-SATTAR, E. Methanolic extract of *Marrubium vulgare* ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats. **International Journal of Diabetes**

Mellitus, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 37-44, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2011.01.004>>.

EL-LEITHY, A. S.; EL-HANAFY, S. H.; OMER, E. A.; EL-SAYED, A. A. A. Effect of nitrogen and potassium biofertilization on growth, yield and essential oil production of white horehound, *Marrubium vulgare* L. Plant. **Journal of Horticultural Science & Ornamental Plants**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 46-59, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.5829/idosi.jhsop.2013.5.1.272>>.

ETTAYA, A.; DHIBI, S.; SAMOUT, N.; ELFEKI, A.; HFAIEDH, N. Hepatoprotective activity of white horehound (*Marrubium vulgare*) extract against cyclophosphamide toxicity in male rats. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, [s. l.], v. 94, n. 4, p. 441-447, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0405>>.

FLEES, J.; GREENE, E.; GANGULY, B.; DRIDI, S. Phytogetic feed- and water-additives improve feed efficiency in broilers via modulation of (an)orexigenic hypothalamic neuropeptide expression. **Neuropeptides**, [s. l.], v. 81, p. 102005, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102005>>.

FRANCISCO, M. L. L.; RESURRECCION, A. V. A. Development of a reversed-phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC) procedure for the simultaneous determination of phenolic compounds in peanut skin extracts. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 117, p. 356–363, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.03.110>>.

GHEDADBA, N.; HAMBADA, L.; FERCHA, N.; HOUAS, B.; ABDESSEMED, S.; MOKHTAR, S. M. O. Assessment of hemostatic activity of the aqueous extract of leaves of *Marrubium vulgare* L, a mediterranean Lamiaceae Algeria. **Life: International Journal of Health and Life-Sciences**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 253-258, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.20319/lijhls.2016.s21.253258>>.

GITOOE, A.; SADEGHI, G.; KARIMI, A. Combination Effects of Organic and Inorganic Chromium on Production Performance, Reproductive Response, Immune Status, and Maternal Antibody Transmission in Breeder Quails Under Heat Stress. **Biol Trace Elem Res**, [s. l.], v. 184, n. 2, p. 508-516, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12011-017-1205-x>>.

GONZALEZ, M. J.; MARIOLI, J. M. Antibacterial activity of water extracts and essential oils of various aromatic plants against *Paenibacillus larvae*, the causative agent of American Foulbrood. **Journal of Invertebrate Pathology**, [s. l.], v. 104, n. 3, p. 209-213, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jip.2010.04.005>>.

HABIBIAN, M.; GHAZI, S.; MOEINI, M. M.; ABDOLMOHAMMADI, A. Effects of dietary selenium and vitamin E on imune response and biologival blood parameters of broilers reared under thermoneutral or heat stress conditions. **International Journal of Biometeorology**, [s. l.], v. 58, p. 741-752, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.3923/rjvs.2008.62.66>>.

HARDER, M. N. C.; NALESSO, M.; CANNIATTI-BRAZACA, S.; ARTHUR, V. Quantitative evaluation by a digital colorimeter of the color of the egg of laying hens fed with

annatto (*Bixa orellana*). **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, [s. l.], v. 102, n. 563-564, p. 339-342, 2007.

HASHEMIPOUR, H.; KERMANSHAHI, H.; GOLIAN, A.; VELDKAMP, T. Effects of thymol and carvacrol feed supplementation on performance, antioxidant enzyme activities, fatty acid composition, digestive enzyme activities, and immune response in broiler chickens. **Poultry Science**, [s. l.], v. 92, n. 8, p. 2059-2069, ago. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.3382/ps.2012-02685>>.

HASHEMI, S. R.; DAVOODI, H. Phytochemicals as new class of feed additive in poultry industry. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 9, n. 17, p. 2295-2304, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.3923/JAVAA.2010.2295.2304>>.

HENDERSON, M. S.; McCRINDLE, R. Premarrubiin. A diterpenoid from *Marrubium vulgare*. **Journal of Society Chemistry C: Organic**, [s. l.], n. 15, p. 2014-2015, 1969. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/J39690002014>>.

HERNÁNDEZ, F.; MADRID, J.; GARCÍA, V.; ORENCO, J.; MEGÍAS, M. D. Influence of two plant extracts on broilers performance, digestibility, and digestive organ size. **Poultry Science**, [s. l.], v.83, n.2, p.169-174, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ps/83.2.169>>.

HILLWIG, M. S.; COTENTO, A. L.; MEYER, A.; EBANY, D.; BASSHAM, D. C.; MACINTOSH, G. C. RNS2, a conserved member of the RNase T2 family, is necessary for ribosomal RNA decay in plants. **PNAS**, [s. l.], v. 108, n. 3, p. 1093-1098, jan. 2011. Disponível em: <www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1009809108>.

HOSSEINI-VASHAN, S. J.; GOLIAN, A.; YAGHOBFAR, A. Growth, immune, antioxidant, and bone responses of heat stress-exposed broilers fed diets supplemented with tomato pomace. **International Journal of Biometeorology**, [s. l.], v. 60, p. 1183-1192, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00484-015-1112-9>>.

IBRAHIM, A. Y.; HENDAWY, S. F.; ELSAYED, A. A. A.; OMER, E. A. Evaluation of hypolipidemic *Marrubium vulgare* effect in Triton WR-1339 induced hyperlipidemia in mice. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 439-445, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.03.038>>.

ISABEL, B.; SANTOS, Y. Effect of dietary organic acids and essential oils on growth performance and carcass characteristics of broiler chickens. **Journal of Applied Poultry Research**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 472-476, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.3382/japr.2008-00096>>.

JESUS, R. A.; CECHINEL-FILHO, V.; OLIVEIRA, A. E.; SCHLEMPER, V. Analysis of the antinociceptive properties of marrubiin isolated from *Marrubium vulgare*. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 7, p. 111-5, 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0944-7113\(00\)80082-3](https://doi.org/10.1016/s0944-7113(00)80082-3)>.

JUÁREZ-VÁZQUEZ, M. C.; CARRANZA-ÁLVARES, C.; ALONSO-CASTRO, A. J.; GONZÁLEZ-ALCARAZ, V. F.; BRAVO-ACEVEDO, E.; CHAMARRO-TINAJERO, F. J.; SOLANO, E. Ethnobotany of medicinal plants used in Xalpatlahuac, Guerrero, México.

Journal of Ethnopharmacology, [s. l.], v. 148, p. 521-527, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.04.048>>.

KADRI, A.; ZARAI, Z.; BÉKIR, A.; GHARSALLAH, N.; DAMAK, M.; GDOURA, R. Chemical composition and antioxidant activity of *Marrubium vulgare* L. essential oil from Tunisia. **African Journal of Biotechnology**, [s. l.], v. 10, n. 19, p. 3908-3914, 2011. Disponível em: <<https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/93549>>.

KARIOTI, A.; SKOPELITI, M.; TSITSILONIS, O.; HEILMANN, J.; SKAL TSA, H. Cytotoxicity and immunomodulating characteristics of labdane diterpenes from *Marrubium cylleneum* and *Marrubium velutinum*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 68, n. 11, p. 1587-1594, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.03.027>>.

KARIOTI, A.; HEILMAN, J.; SKAL TSA, H. Labdane diterpenes from *Marrubium velutinum* and *Marrubium cylleneum*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 66, n. 9, p. 1587-1594, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.02.029>>.

KHADEM, A.; SOLER, L.; EVERAERT, N.; NIEWOLD, T. A. Growth promotion in broilers by both oxytetracycline and *Macleaya cordata* extract is based on their anti-inflammatory properties. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 112, n. 7, p. 1110-1118, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0007114514001871>>.

KHALED-KHODJA, N.; BOULEKBACHE-MAKHLOUF, L.; MADANI, K. Phytochemical screening of antioxidant and antibacterial activities of methanolic extracts of some Lamiaceae. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 61, p. 41-48, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.06.037>>.

KHATUN, J.; LOH, T. C.; AKIT, H.; FOO, H. L.; MOHAMAD, R. Influence of different sources of oil on performance, meat quality, gut morphology, ileal digestibility and serum lipid profile in broilers. **Journal of Applied Animal Research**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 479-485, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/09712119.2017.1337580>>.

KNÖSS, W. *Marrubium vulgare* (white horehound): *in vitro* culture, and the production of diterpene marrubiin and other secondary metabolites. In: WIDHOLM, J. M.; EZURA, H.; KUMLEHN, J.; NAGATA, T. **Biotechnology in Agriculture and Forestry**. Amsterdã, Países Baixos: Springer, 1999, p. 274-289.

KÖHLER, F. E. **Camellia sinensis**. **Köhler's Medizinal-Pflanzen**. 1897.

KUMAR, P.; PATRA, A. K.; MANDAL, G. P.; SAMANTA, I.; PRADHAN, S. Effect of black cumin seeds on growth performance, nutrient utilisation, immunity, gut health, and nitrogen excretion by broiler chickens. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [s. l.], v. 97, n. 11, p. 3742-3751, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jsfa.8237>>.

LAN, L.; LI, M. LAI, Y.; XU, W.; KONG, Z.; YING, K.; HAN, B.; XUE, Y. Microarray analysis reveals similarities and variations in genetic programs controlling pollination/fertilization and stress responses in rice (*Oryza sativa* L.). **Plant Molecular Biology**, [s. l.], v. 59, p. 151-164, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11103-005-3958-4>>.

LANDONI, M. F.; ALBARELLOS, G. The use of antimicrobial agents in broiler chickens. **Veterinary Journal**, [s. l.], v. 205, n. 1, p. 21- 27, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.04.016>>.

LANDY, N.; GHALAMKARI, G.; TOGHYANI, M.; MOATTAR, F. The effects of *Echinacea purpurea* L. (purple coneflower) as an antibiotic growth promoter substitution on performance, carcass characteristics and humoral immune response in broiler chickens. **Journal of Medicinal Plants Research**, [s. l.], v. 5, n. 11, p. 2332-2338, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.5897/JMPR.9001204>>.

LEE, Y.; LEE, S. H.; LEE, S. J.; GADDE, U. D.; OH, S. T.; HAN, H.; LILLEHOJ, H. S. Effects of dietary *Allium hookeri* root on growth performance and antioxidant activity in young broiler chickens. **Research in Veterinary Science**, [s. l.], v. 118, p. 345-350, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.03.007>>.

LI, H. L.; ZHAO, P. Y.; LEI, Y.; HOSSAIN, M. M.; KIM, I. H. Phytoncide, phytogetic feed additive as an alternative to conventional antibiotics, improved growth performance and decreased excreta gas emission without adverse effect on meat quality in broiler chickens. **Livestock Science**, [s. l.], v. 181, p. 1-6, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2015.10.001>>.

LIMA, M. R. F.; XIMENES, E. C.P. A.; LUNA, J. S.; SANT'ANA, A. E. G. The antibiotic activity of some brazilian medicinal plants. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s. l.], v. 16, n. 3, p.300-306, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000300004>>.

LIPPAI, A.; SMITH, P. A.; PRICE, T.; WEISS, J. Effects of temperature and water potential on germination of horehound (*Marrubium vulgare*) seeds from two australian localities. **Weed Science**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 91-99, 1996. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/S0043174500093607>>.

LODHI, S.; VADNERE, G. P.; SHARMA, V. K.; USMAN, R. *Marrubium vulgare* L.: A review on phytochemical and pharmacological aspects. **Journal of Intercultural Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 429-452, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5455/jice.20170713060840>>.

LONG, S. F.; KANG, S.; WANG, Q. Q.; XU, Y. T.; PAN, L.; HU, J. X.; LI, M.; PIAO, X. S. Dietary supplementation with DHA-rich microalgae improves performance, serum composition, carcass trait, antioxidant status, and fatty acid profile of broilers. **Poultry Science**, [s. l.], v. 97, n. 6, p. 1881-1890, jun. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3382/ps/pey027>>.

LUNA, A.; LÁBAQUE, M. C.; ZYGADLO, J. A.; MARIN, R. H. Effects of thymol and carvacrol feed supplementation on lipid oxidation in broiler meat. **Poultry Science**, [s. l.], v. 89, p. 366-370, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.3382/ps.2009-00130>>.

MAITI, R.; RODRÍGUEZ, H.; KUMARI, C.; SARKAR, N. C.. Macro and micro-nutrient contents of 18 medicinal plants used traditionally to alleviate diabetes in Nuevo Leon, Northeast of Mexico. **Pakistan Journal of Botany**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 271-276, 2016.

MARTINS, S. S. Avicultura de corte: situações e perspectivas em maio de 2005. **Informações Econômicas**, [s. l.], v. 35, n.7, p. 57 - 59, 2005.

MASOODI, M. H.; AHMED, B.; ZARGAR, I. M.; KHAN, S. A.; KHAN, S.; SINGH, P. Antibacterial activity of whole plant extract of *Marrubium vulgare*. **African Journal of Biotechnology**, [s. l.], v. 7, n. 2, p.86-87, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.4314/AJB.V7I2.58328>>.

MATKOWSKI, A.; PIOTROWSKA, M. Antioxidant and free radical scavenging activities of some medicinal plants from the Lamiaceae. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 77, n. 5, p. 346-353, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.04.004>>.

MATKOWSKI, A.; TASARZ, P.; SZYPULA, E. Antioxidant activity of herb extracts from five medicinal plants from Lamiaceae, subfamily Lamioideae. **Journal of Medicinal Plants Research**, [s. l.], v. 2, n. 11, p. 321-330, 2008. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Antioxidant-activity-of-herb-extracts-from-five-Matkowski-Tasarz/92e65bb747c7f7189335f2da796f342d923d13ad>>.

MCEWEN, S. A.; COLLIGNON, P. J. Antimicrobial resistance: a one health perspective. **Microbiology Spectrum**, v.6, n.2, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0009-2017>>.

MEYRE-SILVA, C.; YUNES, R. A.; SCHLEMPER, V.; CAMPOS-BUZZI, F.; CECHINEL-FILHO, V. Analgesic potential of marrubiin derivatives, a bioactive diterpene present in *Marrubium vulgare* (Lamiaceae). **II Farmaco**, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 321-326, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.farmac.2005.01.003>>.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO (MAPA). **Portaria nº 171, de 13 de dezembro de 2018**. Informa sobre a intenção de proibição de uso de antimicrobianos com a finalidade de aditivos melhoradores de desempenho de alimentos e abre prazo manifestação. Brasília, 2018. Disponível em: <http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/55878469/do1-2018-12-19-portaria-n171-de-13-de-dezembro-de-2018-55878239>. Acesso em: 24 mai. 2021.

MIRANDA, J. M.; GUARDDON, M. VÁSQUEZ, B.; FENTE, C.; BARROS-VELÁSQUEZ, J.; CEPEDA, A.; FRANCO, C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae strains isolated from organic chicken, conventional chicken and conventional turkey meat: a comparative survey. **Food Control**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 412-416, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/J.FOODCONT.2007.05.002>>.

MOHITI-ASLI, M.; GHANAATPARAST-RASHTI, M. Comparing the effects of a combined phytogetic feed additive with an individual essential oil of oregano on intestinal morphology and microflora in broilers. **Journal of Applied Animal Research**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 184-189, 2018. Disponível em: <<https://translate.google.com/website?sl=en&tl=pt&nui=1&prev=search&u=http://dx.doi.org/10.1080/09712119.2017.1284074>>.

MOLINETTI, W. T.; SCHRAN, R. G.; SCHLEMPER, V. Cultivo de *Marrubium vulgare* no Sudoeste do Paraná. In: SEMINÁRIO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 7, 2017, Realeza, PR. **Anais [...]**. Chapecó, SC: UFFS, 2017.

MORAES, P. D. O.; NOVELINI, L.; LEMES, J. S.; SANTOS, M. A.Z.; PEREIRA, C. M. P.; XAVIER, E. G. Carcass yield, sensory analysis and meat quality of broilers fed canola meal. **Acta Scientiarum Animal Science**, [s. l.], v.38, n.3, p.267-274, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.4025/actascianimsci.v38i3.31247>>.

MOTTET, A.; TEMPIO, G. Global poultry production: current state and future outlook and challenges. **World's Poultry Science Journal**, [s. l.], v.73, n.2, p. 245-256, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0043933917000071>>.

MOUSSOUNI, L.; BENHANIFIA, M.; SAIDI, M.; AYAD, A. Prevalence of gastrointestinal parasitism infections in cattle of bass Kabylie area: case of Bejaia province, Algeria. **Macedonian Veterinary Review**, [s. l.], v. 41, n. 1, 73-82, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.2478/macvetrev-2018-0010>>.

MUÑOZ-GONZÁLEZ; I.; CHAMORRO, S.; PÉREZ-JUMÉNEZ, J.; LÓPEZ-ANDRÉS, P.; ÁLVAREZ-ACERO, I.; HERRERO, A. M.; NARDOIA, M.; BRENES, A.; VIVEROS, A.; ARIJA, I.; REY, A.; RUIZ-CAPILLAS, C. Phenolic Metabolites in Plasma and Thigh Meat of Chickens Supplemented with Grape Byproducts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 67, n. 16, p. 4463-4471, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00222>>.

MURUGESAN, G. R.; SYED, B.; HALDAR, S.; PENDER, C. Phytogetic feed additives as an alternative to antibiotic growth promoters in broiler chickens. **Frontiers in Veterinary Science**, [s. l.], v. 2, p. 21, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fvets.2015.00021>>.

NAMJOYAN, F.; AZEMI, M. E.; ABDOLLAHI, E.; GOUDARZI, N.; NIKAN, K. Angiotensin I converting enzyme inhibitory activities of hydroalcoholic extract of *Nardostachys jatamansi*, *Prangos ferulacea* and *Marrubium vulgare*. **Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 5, 2015. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.17795/jjnpp-17255>>.

NDELEKWUTE, E. K.; AFOLABI, K.; UZEGBU, H.; UNAH, U.; AMAEFULE, K. Effect of dietary black pepper (*Piper nigrum*) on the performance of broiler. **Bangladesh Journal of Animal Science**, [s. l.], v. 442, p. 120-127, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.3329/BJAS.V44I2.26012>>.

NEAMAH, S. I.; SARHAN, I. A.; AL-SHAYE`A, O. N. Extraction and evaluation of the anti-inflammatory activity of six compounds of *Marrubium vulgare* L. **Bioscience Research**, [s. l.], v. 15, p. 2393–2400, 2018.

OCEL`OVA, V.; CHIZZOLA, R.; PISARCIKOVÁ, J.; NOVAK, J.; IVANISINOVA, O.; FAIX, S.; PLACHÁ, I. Effect of Thyme Essential Oil Supplementation on Thymol Content in Blood Plasma, Liver, Kidney and Muscle in Broiler Chickens. **Natural Product Communications**, [s. l.], v. 11, n. 10, p. 1545-1550, 2016. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1934578X1601101031>>.

OGBUEWU, I. P.; OKORO, V. M.; MBAJIORGU, C. A. Meta-analysis of the influence of phytobiotic (pepper) supplementation in broiler chicken performance. **Tropical Animal**

Health and Production, [s. l.], v. 52, n. 2, 2020. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1007/s11250-019-02118-3>>.

OHTERA, A.; MIYAMAE, Y.; NAKAI, N.; KAWACHI, A.; KAWADA, K.; HAN, J.; ISODA, H.; NEFFATI, M.; AKITA, T.; MAEJIMA, K.; MASUDA, S.; KAMBE, T.; MORI, N.; IRIE, K.; NAGAO, M. Identification of 6-octadecynoic acid from a methanol extract of *Marrubium vulgare* L. as a peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 440, n. 2, p. 204-209, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.09.003>>.

OLIVEIRA, A. P.; SANTIN, J. R.; LEMOS, M.; KLEIN JÚNIOR, L. C.; COUTO, A. G.; BITTENCOURT, C. M. S.; CECHINEL FILHO, V.; ANDRADE, S. F. Gastroprotective activity of methanol extract and marrubiin obtained from leaves of *Marrubium vulgare* L. (Lamiaceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], v. 63, n. 9, p. 1230-1237, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01321.x>>.

ORHAN, I. E.; BELHATTAB, R.; SENOL, F. S.; GÜLINAR, A. R.; HOSBAS, S.; MARTAL, M. Profiling of cholinesterase inhibitory and antioxidant activities of *Artemisia absinthium*, *A. herbaalba*, *A. fragrans*, *Marrubium vulgare*, *M. astranicum*, *Origanum vulgare* subsp *glandulosum* and essential oil analysis of two *Artemisia* species. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 566-571, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2010.07.005>>.

ORLOWSKI, S.; FLEES, J.; GREENE, E. S.; ASHLEY, D.; LEE, S. O.; YANG, F. L.; OWEN, C. M.; KIDD, M.; ANTHONY, N.; DRIDI, S. Effects of phytogetic additives on meat quality traits in broiler chickens. **Journal of Animal Science**, [s. l.], v. 96, n. 9, p. 3757–3767, 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093%2Fjas%2Fsky238>>.

PASCAL, M. K., ABBES, F. M.; MEDDAH, B.; MPONA, M; . Assessment of methanolic extract of *Marrubium vulgare* for anti-inflammatory, analgesic and antimicrobiologic activities. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 199–204, 2011.

PAUNOVIC, V.; KOSIC, M.; DJORDJEVIC, S.; ZUGIC, A.; DJALINAC, N.; GASIC, U.; TRAJKOVIC, V.; HARHAJI-TRAJKOVIC, J. *Marrubium vulgare* ethanolic extract induces proliferation block, apoptosis, and cytoprotective autophagy in cancer cells *in vitro*. **Cellular and Molecular Biology**, [s. l.], v. 62, n. 11, p. 108-114, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27755961/>>.

PEREZ-CRUZ, F.; CORTÉS, C.; ATALA, E.; BOHLE, P.; VALENZUELA, F.; OLEA-AZAR, C.; SPEISKY, H.; ASPÉE, A.; LISSI, E.; LÓPEZ-ALARCÓN, C.; BRIDI, R. Use of pyrogallol red and pyranine as probes to evaluate antioxidant capacities towards hypochlorite. **Molecules**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 1638-1652, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/molecules18021638>>.

PERIĆ, L.; MILOSEVIC, N. ZIKIC, D.; BJEDOV, S.; CVETKOVIC, D.; MARKOV, S.; MOHNL, M.; STEINER, T. Effects of probiotic and phytogetic products on performance, gut morphology and cecal microflora of broiler chickens. **Archiv fur Tierzucht**, [s. l.], p. 53, n. 3, p. 350-359, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.5194/aab-53-350-2010>>.

PIOZZI, F.; BRUNO, M.; ROSSELLI, S.; MAGGIO, A. The diterpenoids from the genus *sideritis*. *Studies in Natural Products Chemistry*, [s. l.], v. 33, part M, p. 493-540, 2006. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1572-5995\(06\)80033-5](https://doi.org/10.1016/S1572-5995(06)80033-5)>.

PUKALSKAS, A.; VENSKUTONIS, R.; SALIDO, S. Isolation, identification and activity of natural antioxidants from horehound (*Marrubium vulgare* L.) cultivated in Lithuania. **Food Chemistry**, [S. L.], v. 130, n. 3, p. 695-701, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.07.112>>.

QUAVE, C. L.; PLANO, L. R. W.; PANTUSO, T.; BENNETT, B. C. Effects of extracts from Italian medicinal plants on planktonic growth, biofilm formation and adherence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 118, n. 3, p. 418-28, 2008. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jep.2008.05.005>>.

RAMOS, L. S. N.; LOPES, J. B.; SILVA, S. M. M. S. Desempenho e histomorfometria intestinal de frangos de corte de 1 a 21 dias de idade recebendo melhoradores de crescimento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, [s. l.], v. 40, n. 8, p. 1738-1744, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-35982011000800017>>.

RAMOS, R. R.; ALARCÓN-AGUILAR, F.; LARA-LEMOS, A.; FLORES-SAENZ, J. L. Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. **Archives of Medical Research**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 59-64, 1992. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1308793/>>.

REDZIC, S. S. The ecological aspect of ethnobotany and ethnopharmacology of population in Bosnia and Herzegovina. **Collegium Antropologicum**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 869-890, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18041402/>>.

REZGUI, M.; HOSNO, K.; MAJDOUB, N.; SOFIENE, B. K.; MARZOUK, B.; GOUIA, H.; KAÂB, L. B. B. Effect of long-term salinity on compatible solutes and antioxidant status of horehound (*Marrubium vulgare* L.). **Agrochimica**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 161-172, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.12871/00021857201631>>.

RIPON, M. R.; RASHID, H.; RAHMAN, M.; FERDOUS, F.; AREFIN, S.; SANI, A. A.; HOSSAIN, M. T.; AHAMMAD, M. U.; RAFIQ, K. Dose-dependent response to phytobiotic supplementation in feed on growth, hematology, intestinal pH, and gut bacterial load in broiler chicken. **Journal of Advanced Veterinary Animal Research**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 253-259, 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.5455%2Fjavar.2019.f341>>.

ROBLES-ZEPEDA, R. E.; VELÁZQUEZ-CONTRERAS, C. A.; GARIBAY-ESCOBAR, A.; GÁLVEZ-RUIZ, J. C.; RUIZ-BUSTOS, E. Antimicrobial activity of northwestern Mexican plants against *Helicobacter pylori*. **Journal of Medicinal Food**, [s. l.], v. 14, n. 10, p. 1280-1283, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0263>>.

SAEIDI, S.; BOROUJEMI, N. A.; AHMADI, H.; HASSANSHAHIAN, M. Antibacterial activity of some plant extracts against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* isolates. **Jundishapur Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 6, 2015. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.5812%2Fjjm.15434>>.

SAHPAZ, S.; HENNEBELLE, T.; BAILLEUL, F. Marruboside, a new phenylethanoid glycoside from *Marrubium vulgare* L. **Natural Product Letters**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 195-199, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10575630290013576>>.

SAIDI, R.; MIMOUNE, N.; BAAZIZI, R.; BENAÏSSA, M. H.; KHELEF, D.; KAIDI, R. A study of ethno-veterinary medicinal plants and in vitro antimicrobial activities against bovine mastitis isolated bacterial pathogens in Algeria. **Bulletin UASVM Veterinary Medicine**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 154- 161, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:2019.0010>>.

SALAJ, N.; BARJAKTAROVIC, J.; KLADAR, N.; GAVARIC, N.; BOZIN, B. Biomedical potential of horehound extract (*Marrubium vulgare*, Lamiaceae). **Medicinski Pregled**, [s. l.], v. 71, n. 1-2, p. 21-26, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.2298/MPNS1802021S>>.

SALAMA, M. M.; TAHER, E. E.; EL-BAHY, M. M. Molluscicidal and mosquitocidal activities of the essential oils of *Thymus capitatus* Hoff. Et Link. and *Marrubium vulgare* L. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54, n. 5, p. 281-286, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0036-46652012000500008>>.

SCHLEMPER, V.; RIBAS, A.; NICOLAU, M.; CECHINEL FILHO, V. Antispasmodic effects of hydroalcoholic extract of *Marrubium vulgare* on isolated tissues. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 211-216, 1996. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0944-7113\(96\)80038-9](https://doi.org/10.1016/s0944-7113(96)80038-9)>.

SCHLEMPER, V.; CUNHA, G. S.; SORANSO, F. M. C.; SCHLEMPER, S. R. M. Bioatividade da infusão da *Marrubium vulgare* sobre parâmetros produtivos em leitões. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO VALE DO SÃO FRANCISCO, 7, 2019, Juazeiro, BA. **Anais [...]**. Juazeiro, BA: UNIVASF, 2019.

SCHMIDT, E. M. S.; LOCATELLI-DITTRICH, R.; SANTIN, E.; PAULILLO, A. C. Patologia clínica em aves de produção – Uma ferramenta para monitorar a sanidade avícola – revisão. **Archives of Veterinary Science**, [s. l.], v. 12, n. 3. p. 9-20, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5380/avs.v12i3.10906>>.

SILVA, J. H. V.; ALBINO, L. F. T.; GODÓI, M. J. S. Efeito do extrato de urucum na pigmentação da gema dos ovos. **Revista Brasileira de Zootecnia**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 1435-1439, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-35982000000500022>>.

SOARES, E. L. et al. Administração crônica de *Marrubium vulgare* em bezerros jersey. **Archives of Veterinary Science**, [s. l.], v. 21, p. 20-21, 2016.

SOUZA, M. M.; JESUS, R. A.; CECHINEL-FILHO, V.; SCHLEMPER, V. Analgesic profile of hydroalcoholic extract obtained from *Marrubium vulgare*. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 103-107, 1998. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0944-7113\(98\)80005-6](https://doi.org/10.1016/s0944-7113(98)80005-6)>.

STULZER, H. K.; TAGLIARI, M. P.; ZAMPIROLO, J. A.; CECHINEL-FILHO, V.; SCHLEMPER, V. Antioedematogenic effect of marrubiin obtained from *Marrubium vulgare*. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 108, n. 3, p. 379-384, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.05.023>>.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. Lippincott, EUA: Williams & Wilkins, 2004.

THOMAS, V. Do modern-day medical herbalists have anything to learn from Anglo-Saxon medical writings? **Journal of Herbal Medicine**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 42-52, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hermed.2011.08.003>>.

TOGHYANI, M.; TOGHYANI, M.; GHEISARI, A.; GHALAMKARI, G.; MOHAMMADREZAEI, M. Growth performance, serum biochemistry and blood hematology of broiler chicks fed different levels of black seed (*Nigella sativa*) and peppermint (*Mentha piperita*). **Livestock Science**, [s. l.], v. 129, n. 1-3, p. 173-178, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2010.01.021>>.

TOSO, R. E.; SKLIAR, M. I. Histofisiopatología y tratamiento de la úlcera gástrica. Usos de drogas vegetales. **Anuario Facultad de Ciencias Veterinarias**, [s. l.], p. 7-21, 2000. Disponível em: <<https://repo.unlpam.edu.ar/handle/unlpam/5609>>.

TOYANG, N. J.; DJANGO, S.; NUWANYAKPA, M.; WANYAMA, J.. **Ethnoveterinary medicine: a practical approach to the treatment of cattle diseases in sub-Saharan Africa**. 2ª ed. Wageningen, Países Baixos: Agromisa, 2007.

WALLACE, R. J.; OLESZEK, W.; FRANZ, C.; HAHN, I.; BASER, K. H. C.; MATHE, A.; TEICHMANN, K. Dietary plant bioactives for poultry health and productivity. **British Poultry Science**, [s. l.], v.51, n.4, p.461-87, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00071668.2010.506908>>.

WARDA, K.; MARKOUK, M.; BEKKOUCHE, K.; LARHSINI, M.; ABBAD, A.; ROMANE, A.; BOUSKRAOUI, M. Antibacterial evaluation of selected Moroccan medicinal plants against *Streptococcus pneumoniae*. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 101-104, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.5897/AJPP.9000041>>.

WEEL, K. G. C.; VENSKUTONIS, P. R.; PUKALSKAS, A.; GRUZDIENE, D.; LINSSEN, J. P. H. Antioxidant activity of horehound (*Marrubium vulgare* L.) grown in Lithuania. **Lipid/Fett**, [s. l.], v. 101, n. 10, p. 395-400, 1999. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4133\(199910\)101:10%3C395::AID-LIPI395%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4133(199910)101:10%3C395::AID-LIPI395%3E3.0.CO;2-L)>.

WENK, C. Herbs and botanicals as feed additive in monogastric animals. **Asian–Australasian Journal of Animal Science**, [s. l.], v.16, p. 282–289, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.5713/AJAS.2003.282>>.

WICHTL, M.; ANTON, R. **Plantes thérapeutiques, tradition, pratique officinale, science et thérapeutique**. 2ª ed. Paris, França: Inter/Tech & Doc, 2003.

WINDISCH, W.; SCHEDULE, K.; PLITZNER, C.; KROISMAYR, A. Use of phytogetic products as feed additives for swine and poultry. **Journal of Animal Science**, v. 86, n. 14, p. E140–E148, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.2527/JAS.2007-0459>>.

VIDANARACHCHI, J.; MIKKELSEN, L.; SIMS, I.; IJI, P.; CHOCT, M. Phytobiotics: alternatives to antibiotic growth promoters in monogastric animal feed. **Recent Advances in Animal Nutrition in Australia**, v. 15, p. 131-144, 2005. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Phytobiotics%3A-alternatives-to-antibiotic-growth-in-Vidanarachchi-Mikkelsen/6ce956bce006864cf81d3335415b44ef20c6430a>>.

VILLANUEVA, J. R.; ESTEBAN, J. M.; VILLANUEVA, L. R. A reassessment of the *Marrubium vulgare* L. herb's potential role in *diabetes mellitus* type 2: First results guide the investigation toward new horizons. **Medicines (Basel)**, [s. l.], v.4, n.3, p.57, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/medicines4030057>>.

YABRIR, B. Essential oil of *Marrubium vulgare*: chemical composition and biological activities. A review. **Natural Products Science**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 81-91, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.20307/NPS.2019.25.2.81>>.

YOUSEFI, K.; SORAYA, H.; FATHIAZAD, F.; KHORRAMI, A.; HAMEDEYAZDAN, S.; MALEKI-DIZAJI, N.; GARJANI, A. Cardioprotective effect of methanolic extract of *Marrubium vulgare* L. on isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats. **Indian Journal of Experimental Biology**, [s. l.], v. 51, n. 8, p. 653-660, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24228389/>>.

YOUSEFI, K.; HAMEDEYAZDAN, S.; TORBATI, M.; FATHIAZAD, F. Chromatographic fingerprint analysis of marrubiin in *Marrubium vulgare* L. via HPTLC technique. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 131-136, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.15171/apb.2016.019>>.

XU, M.; DONG, Y.; DU, S.; HAO, Y. S.; WANG, Y. H.; WANG, F. N.; YAO, J. H. Effect of corn particle size on mucosal morphology and digesta pH of the gastrointestinal tract in growing goats. **Livestock Science**, [S. L.], v. 123, n. 1, p. 34-37, jul. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2008.10.003>>.

ZAABAT, N. HAY, A. E.; MICHALET, S.; DARBOUR, N.; BAYET, C.; SKANDRANI, I.; CHEKIR-GHEDIRA, L.; AKKAL, S.; DIJOUX-FRANCA, M. G. Antioxidant and antigenotoxic properties of compounds isolated from *Marrubium deserti* de Noé. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 49, n. 12, p. 3328-3335, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.08.026>>.

ZARAI, Z.; KADRI, A.; CHOBBA, I. B.; MANSOUR, R. B.; BEKIR, A.; MEJDOUB, H.; GHARSALLAH, N. The *in-vitro* evaluation of antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of *Marrubium vulgare* L. essential oil grown in Tunisia. **Lipids and Health Disease**, [s. l.], v.10, 161, 2011. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1186%2F1476-511X-10-161>>.

ZAWIŚLAK, G. Comparison of chemical composition of the essential oil from *Marrubium vulgare* L. and *M. incanum* Desr. during the second year of cultivation. **Acta Agrobotanica**, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 59-62, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.5586/aa.2015.002>>.

ZENG, X.; HAN, L.; LIN, X.; HOU, S. X. Genome-wide RNAi Screen Identifies Networks Involved in Intestinal Stem Cell Regulation in *Drosophila*. **Cell Reports**, [s. l.], v. 10, n; 7p. 1226-1236, grv. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2015.01.051>>.