

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/11/2025.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

**ÁCIDOS ORGÂNICOS COMO MELHORADORES DE
DESEMPENHO PARA SUÍNOS**

Maria Sara Cabrera Mendez
Engenheira Agrônoma - UFRGS

2023

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

**ÁCIDOS ORGÂNICOS COMO MELHORADORES DE
DESEMPENHO PARA SUÍNOS**

Discente: Maria Sara Cabrera Mendéz

Orientador: Dr. Luciano Hauschild

Coorientadora: Dra. Ines Andretta

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) – Unesp, Campus Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestra em Ciência Animal. Área de concentração: Nutrição animal.

2023

M538a	Mendéz, Maria Sara Cabrera Ácidos orgânicos como melhoradores de desempenho para suínos / Maria Sara Cabrera Mendéz. -- Jaboticabal, 2023 149 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal Orientador: Luciano Hauschild Coorientadora: Ines Andretta 1. Aditivos. 2. Meta-análise. 3. Promotores de crescimento. 4. Suinocultura. I. Título.
-------	--

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

Essa ficha não pode ser modificada.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Com insights derivados de uma análise sistemática de 147 artigos científicos publicados ao longo de três décadas, este estudo apresenta evidências convincentes sobre a eficácia dos ácidos orgânicos como melhoradores de desempenho para suínos. Nota-se que os benefícios dos ácidos orgânicos abrangem diferentes e importantes fases produtivas da suinocultura: gestação, maternidade, creche, crescimento e terminação. Em um cenário de restrições ao uso aos antibióticos promotores de crescimento, os ácidos orgânicos emergem como ser uma alternativa viável e eficaz para a substituição dos antibióticos na suinocultura.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

Based on insights from a systematic analysis of 147 scientific articles published over three decades, this study provides compelling evidence of the effectiveness of organic acids as performance enhancers for pigs. It's worth noting that the benefits of organic acids extend across different crucial stages of pig farming: gestation, maternity, nursery, growth, and finishing phases. In a scenario where the use of antibiotics growth-promoting is restricted, organic acids emerge as a viable and effective alternative for replacing antibiotics in pig farming.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ÁCIDOS ORGÂNICOS COMO MELHORADORES DE DESEMPENHO PARA SUÍNOS

AUTORA: MARIA SARA CABRERA MENDEZ

ORIENTADOR: LUCIANO HAUSCHILD

COORDINADORA: INES ANDRETTA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciência Animal, área: Nutrição Animal pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. LUCIANO HAUSCHILD (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / FCAV UNESP Jaboticabal



Documento assinado digitalmente
LUCIANO HAUSCHILD
Data: 01/12/2023 09:38:00-0300
Verifique em <https://validar.jil.gov.br>

Profa. Dra. CHEILA ROBERTA LEHNEN (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) - Ponta Grossa/PR



Documento assinado digitalmente
CHEILA ROBERTA LEHNEN
Data: 01/12/2023 07:55:56-0300
Verifique em <https://validar.jil.gov.br>

Prof. Dr. EDNEY PEREIRA DA SILVA (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / FCAV UNESP Jaboticabal



Documento assinado digitalmente
EDNEY PEREIRA DA SILVA
Data: 02/12/2023 24:12:23-0300
Verifique em <https://validar.jil.gov.br>

Jaboticabal, 30 de novembro de 2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, especialmente à minha mãe Maria Helena, minha grande companheira de vida, minha maior incentivadora e minha melhor amiga, aos meus irmãos Marcus e Rafael, aos meus sobrinhos Benjamin e Antonella, às minhas cunhadas Fernanda e Rosana, e à minha falecida avó Elvira (sempre nos meus pensamentos e no meu coração). Vó, a senhora foi um grande exemplo para mim. Sei que estaria orgulhosa da sua neta.

Amo vocês para sempre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família por dividirem esta desafiadora caminhada chamada vida comigo. Especialmente à minha mãe, Maria Helena, por ouvir inúmeras vezes meus desabafos e sempre me incentivar a correr atrás dos meus sonhos.

Agradeço aos amigos de longa data (e os de não tão longa assim) por toda a amizade, companheirismo, confidências, risadas, compartilhamentos, enfim... pela parceria ao longo da realização deste trabalho (e da vida!).

Agradeço muito aos meus orientadores Professor Luciano Hauschild e Professora Ines Andretta pelas inúmeras oportunidades desde a graduação, pelo aprendizado, pela paciência e pela confiança depositada em mim para a realização deste trabalho.

Por fim, agradeço aos excelentes professores dos Programas de Pós-Graduação em Ciência Animal, em Ciências Veterinárias e em Zootecnia da Unesp e da UFRGS pelas excelentes disciplinas que realizei ao longo do mestrado acadêmico. Ter tido a oportunidade de aprender com estes grandes mestres com certeza me tornou uma pessoa melhor, academicamente e como ser humano.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	8
INTRODUÇÃO	9
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
1.1 <i>O papel da saúde intestinal no desempenho produtivo dos suínos</i>	11
1.2 <i>Restrições de uso aos antibióticos promotores de crescimento</i>	13
1.3 <i>Alternativas aos antibióticos promotores de crescimento na suinocultura</i>	15
1.4 <i>Os ácidos orgânicos</i>	17
1.5 <i>Modos de ação dos ácidos orgânicos.....</i>	19
1.6 <i>Desempenho produtivo e reprodutivo de porcas alimentadas com ácidos orgânicos</i>	21
1.7 <i>Desempenho produtivo de suínos alimentados com ácidos orgânicos.....</i>	22
1.8 <i>Efeitos dos ácidos orgânicos na morfologia intestinal.....</i>	24
1.9 <i>Revisão sistemática e meta-análise na ciência animal</i>	25
2.HIPÓTESES E OBJETIVOS	26
2.1 Hipóteses	26
2.2 Objetivos	27
CAPÍTULO II.....	28
Effects of organic acids on performance and intestinal morphology of piglets challenged by enteric bacteria: A systematic review and meta-analysis	29
Abstract	29
Implications	30
Introduction.....	30
Material and methods	32
Results.....	35
Discussion.....	41
Conclusion	46
CAPÍTULO III	66
Organic acids for pigs from nursery to finishing phases: Systematic review and meta-analysis	67
Highlights	67
Abstract	67
Introduction.....	68

Material and methods	69
Results	72
Discussion	80
CAPÍTULO IV.....	115
Meta-analysis of organic acid supplementation impact on sow productivity and reproduction.....	116
Highlights	116
Abstract	116
Introduction	117
Material and methods	118
Results	121
Discussion	123
Conclusion	124
CAPÍTULO V.....	136
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	137

LISTA DE ABREVIACÕES

ADFI – Average daily feed intake

ADG – Average daily gain

AGP – Antibiotic growth promoter

ANT – Antibiótico/Antibiotic

APC – Antibióticos promotores de crescimento

AO – Ácido orgânico

BWG – Body weight gain

CD – Crypt depth

CON – Controle/Control

FCR – Feed conversion ratio

FE – Feed efficiency

GI – Gastrointestinal tract

OA – Organic acid

SCFA – Short-chain fatty acid

VH – Villi height

VH:CD – Villi height:Crypt depth ratio

TCA – Tricarboxylic acid

TGI – Trato gastrointestinal

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela 1. Lista dos principais ácidos orgânicos e suas propriedades. Adaptado de TUGNOLLI <i>et al.</i> , 2020.....	18
---	----

CAPÍTULO II

Table 1. Search terms for PICO methodology: Population, Intervention and Context used in the systematic review.....	54
Table 2. Meta-analysis database description	55
Table 3. Descriptive analysis of meta-analysis database	58
Table 4. NRC nutritional recommendations for nursery phase and nutritional meta-analysis average numbers	60
Table 5. Performance of piglets challenged by enteric bacteria and supplemented with dietary antibiotics or organic acids	61
Table 6. Intestinal morphology of piglets challenged by enteric bacteria and supplemented with dietary antibiotics or organic acids.....	62

CAPÍTULO III

Table 1. Search terms for PICO methodology: Population, Intervention and Context used in the systematic review.....	103
Table 2. Meta-analysis database description	104
Table 3. Performance of pigs supplemented with dietary antibiotics or organic acids	110
Table 4. Intestinal morphology of pigs supplemented with dietary antibiotics or organic acids	111
Table 5. Digestibility coefficients (ATTD) of pigs supplemented with dietary antibiotics or organic acids	112

CAPÍTULO IV

Table 1. Outlines the search terms employed for the PICO methodology, encompassing Population, Intervention, and Context, as utilized in the systematic review	130
Table 2. Description of the meta-analysis database.....	131
Table 3. Performance and body composition of sows supplemented with dietary organic acids	132
Table 4. Reproductive performance of sows supplemented with dietary or organic acids.....	133

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1 – Dois mecanismos de ação propostos para os ácidos orgânicos sobre o pH do trato gastrointestinal e sua ação direta sobre os patógenos. Adaptado de DITTOE et al. (2018).	20
--	----

CAPÍTULO II

Fig. 1. Flowchart for searching progress – PRISMA Flow Diagram.....	63
Fig. 2. Location of the studies focusing on organic acids for challenged piglets evaluation.....	64
Fig. 3. Performance responses of antibiotics and organic acids treatments relativized to the respective control	65

CAPÍTULO III

Figure 1. Prisma Flow Diagram of the Systematic review and selection process....	113
Figure 2. Geographical distribution of the studies included in the meta-analysis	114

CAPÍTULO IV

Figure 1. Prisma Flow Diagram of the Systematic review and selection process....	134
Figure 2. Geographical distribution of the studies included in the meta-analysis	135

ÁCIDOS ORGÂNICOS COMO MELHORADORES DE DESEMPENHO PARA SUÍNOS¹

Autora: Maria Sara Cabrera Mendéz

Orientador: Luciano Hauschild – Coorientadora: Ines Andretta

Este trabalho teve como objetivos avaliar sistematicamente as informações disponíveis na literatura sobre os efeitos dos ácidos orgânicos nos desempenhos produtivo e reprodutivo de suínos nas fases de creche, crescimento, terminação e de porcas gestantes e lactantes. Três revisões sistemáticas seguidas por meta-análise foram conduzidas entre janeiro e outubro de 2022 a partir do desenvolvimento de três bancos de dados distintos. Informações de variáveis exploratórias como o desempenho produtivo (consumo de ração, ganho de peso e eficiência alimentar), o desempenho reprodutivo (número de leitões nascidos vivos, peso dos leitões ao nascimento, número de leitões desmamados e peso dos leitões ao desmame), coeficientes de digestibilidade (proteína bruta, energia metabolizável e matéria seca) e a morfologia intestinal (altura de vilosidades, profundidade de criptas e relação vilosidade:cripta) de 147 artigos científicos foram dispostas em planilhas eletrônicas para posterior análise estatística individual. Ao todo, este trabalho deu origem a três artigos científicos sintetizando dados publicados desde o ano de 1997 até o ano de 2022. Foram comparados os tratamentos dieta basal (sem suplementação), contendo antibióticos e contendo ácidos orgânicos, visando avaliar os ácidos orgânicos como potenciais substitutos aos antibióticos promotores de crescimento. O primeiro artigo avaliou o efeito dos ácidos orgânicos no desempenho produtivo e na morfologia intestinal de suínos desafiados por bactérias entéricas na fase de creche. Neste trabalho, observamos que os ácidos orgânicos aumentaram a eficiência alimentar dos leitões e auxiliaram na manutenção da morfologia intestinal mesmo sob condições de desafio sanitário. O segundo artigo avaliou o efeito dos ácidos orgânicos no desempenho produtivo, morfologia intestinal e digestibilidade de dietas em suínos nas fases de creche, crescimento e terminação. Os ácidos orgânicos melhoraram a eficiência alimentar de leitões em creche, além de beneficiar a morfologia intestinal. Adicionalmente, os coeficientes de digestibilidade da proteína bruta e do fósforo foram maiores no grupo suplementado com ácidos orgânicos. No terceiro artigo, foram avaliadas variáveis de desempenhos produtivo e reprodutivo de porcas alimentadas com ácidos orgânicos durante a gestação. Foi possível constatar que as fêmeas gestantes alimentadas com ácidos orgânicos apresentaram maior peso no pós-parto, além de um número maior de leitões desmamados, bem como leitões mais pesados ao desmame. Podemos concluir que os ácidos orgânicos são eficazes como melhoradores de desempenho para suínos sob condições de desafio sanitário, na fase de creche e na maternidade. Dessa forma, estes compostos apresentam resultados promissores em um cenário de restrição ao uso dos antibióticos promotores de crescimento.

Palavras-chave: Aditivos; Meta-análise; Promotores de crescimento; Suinocultura

¹Dissertação de Mestrado em Ciência Animal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, SP, Brasil, 153 páginas, Novembro de 2023.

ORGANIC ACIDS AS PERFORMANCE ENHANCERS FOR SWINE¹

Author: Maria Sara Cabrera Mendéz

Supervisor: Luciano Hauschild – Co-supervisor: Ines Andretta

The aim of this study was to systematically assess available literature on the effects of organic acids on the productive and reproductive performances of pigs in the nursery, growth, finishing phases, as well as pregnant and lactating sows. Three systematic reviews followed by meta-analysis were conducted between January and October 2022 using three separate databases. Data from exploratory variables such as productive performance (feed consumption, weight gain, and feed efficiency), reproductive performance (number of live piglets born, piglet weight at birth, number of weaned piglets, and piglet weight at weaning), digestibility coefficients (crude protein, gross energy, and dry matter), and intestinal morphology (villus height, crypt depth, and villous:crypt ratio) from 147 scientific articles were organized in spreadsheets for subsequent individual statistical analysis. In total, this work resulted in three scientific articles synthesizing published data from 1997 to 2022. Treatments were compared, including basal diet (no supplementation), antibiotics-containing, and organic acids-containing, aiming to assess organic acids as potential substitutes for antibiotics growth-promoting. The first article evaluated the effect of organic acids on the productive performance and intestinal morphology of pigs challenged by enteric bacteria in the nursery phase. Organic acids were found to increase piglet feed efficiency and assist in maintaining intestinal morphology even under sanitary challenge conditions. The second article assessed the effect of organic acids on the productive performance, intestinal morphology, and digestibility of diets in pigs during the nursery, growth, and finishing phases. Organic acids improved feed efficiency in nursery piglets and benefited intestinal morphology. Additionally, digestibility coefficients of crude protein and phosphorus were higher in the group supplemented with organic acids. In the third article, performance and reproductive variables of sows fed with organic acids during gestation were evaluated. It was observed that gestating females fed with organic acids had higher postpartum weight, a greater number of weaned piglets, and heavier piglets at weaning. In conclusion, organic acids are effective performance enhancers for pigs under sanitary challenge conditions, in the nursery phase, and during maternity. Thus, these compounds show promising results in a scenario of restricted use of antibiotics growth-promoting.

Keywords: Additives; Meta-analysis; Growth promoters; Swine Farming

¹Master of Science dissertation in Animal Science, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, SP, Brazil, 153 pages, November 2023.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Em um cenário ideal da produção de suínos, visa-se a criação de animais saudáveis e que apresentem bons índices de desempenho produtivo. Com o avanço tecnológico da suinocultura das últimas décadas, tem-se produzido e utilizado linhagens cada vez mais precoces e as práticas de manejo possibilitam o desmame de leitões com idades entre 18 e 28 dias (CASTILLO GÓMEZ, 2006). Como resultado da precocidade, os leitões são desmamados mais leves e com um sistema digestivo bastante imaturo. Esse fato permite que os leitões fiquem mais suscetíveis a microrganismos patogênicos presentes no ambiente produtivo, acarretando desordens de origem gastrointestinal (CAMPBELL *et al.*, 2013). Nesse contexto, o uso racional de medicamentos para controlar possíveis patógenos nesses sistemas é uma prática bastante comum, tanto por questões econômicas quanto de qualidade alimentar (CANIBE *et al.*, 2005).

Na produção comercial de suínos, os animais são expostos a diferentes agentes estressores, especialmente os leitões. Fatores como a mudança ambiental, separação da porca e alteração brusca da dieta contribuem para a criticidade da fase (LÓPEZ-GÁLVEZ *et al.*, 2021). Um sistema digestivo pouco desenvolvido no momento do desmame confere aos leitões uma baixa atividade de enzimas responsáveis pela digestão dos alimentos de origem vegetal (GRESSE *et al.*, 2017). Somado a isto, o trato gastrointestinal dos animais jovens apresenta menor produção de ácidos gástricos – o que compromete a digestão de diversos nutrientes, mas em especial da proteína (MAO *et al.*, 2019). Estes nutrientes não digeridos podem servir como substrato, proporcionando condições favoráveis ao desenvolvimento de microrganismos indesejáveis no trato digestório.

A fase de desmame é conhecida como uma das mais críticas nos sistemas de criação de suínos. Contudo, o desempenho produtivo nas fases de crescimento e terminação também é desafiador e importante, considerando que cerca de 60% dos animais na suinocultura brasileira se encontram nessas fases (ABCS, 2014). Além disto, fêmeas reprodutoras apresentam-se como um fator

chave na busca por bons índices de produtividade. As porcas são responsáveis por originar os leitões que entrarão nas fases de crescimento e terminação – parcela mais significativa do plantel. Portanto, o número de leitões desmamados por porca e a qualidade destes animais impacta diretamente o número de animais abatidos e a quantidade de carne produzida (MIRILOVIĆ *et al.*, 2016). Dessa forma, os estados nutricional e de saúde da porca são determinantes na produção de suínos. Nesse contexto, a utilização de medicamentos para porcas gestantes e lactantes também é uma prática usual na suinocultura, contribuindo para melhor desempenho reprodutivo da fêmea e produtivo da leitegada (HAYS *et al.*, 1978). Ainda que em menor proporção, animais adultos também estão suscetíveis à ação de microrganismos indesejáveis, fato que pode acarretar importantes perdas produtivas e levar à mortalidade.

Visando reduzir perdas relacionadas a ação de patógenos no trato digestivo, a indústria animal durante décadas faz uso dos antibióticos promotores de crescimento (APC). Estes compostos nada mais são do que medicamentos fornecidos em doses geralmente sub terapêuticas durante períodos mais prolongados dentro do ciclo produtivo (MOREL *et al.*, 2019). Os APC vêm sendo utilizados há cerca de 50 anos na produção animal, garantindo melhor desempenho produtivo dos suínos, especialmente dos animais mais jovens, além de reduzir a incidência de doenças e a mortalidade (RATHNAYAKE *et al.*, 2021). O fornecimento dietético de APC para suínos contribuiu para incrementos entre 3 e 8% no ganho de peso e aumento da eficiência alimentar em cerca de 3% (FUNK *et al.*, 2001). Acredita-se que esses compostos são capazes de modular a microbiota intestinal, inibindo a proliferação de microrganismos indesejáveis. Adicionalmente, aos APC alteram positivamente a morfologia intestinal, melhorando a digestão dos nutrientes e, conseqüentemente, o desempenho produtivo (MARSHALL E LEVY, 2011). Devido aos seus efeitos positivos, os APC se configuram como importantes aliados, especialmente nas fases iniciais da produção de suínos.

Porém, nas últimas décadas, a utilização de antibióticos na produção animal vem sendo alvo de diversos questionamentos, os quais têm

demonstrado notoriedade pública. Esse movimento teve um marco importante no ano de 2006, quando a União Europeia emitiu uma nota regulatória limitando o uso dos APC como aditivos na nutrição animal (BRIZ, 2006). No mesmo sentido, a FAO reportou a importância do uso de compostos antimicrobianos na produção animal. Contudo, reiterou em seus comunicados a discussão quanto ao desenvolvimento de resistência bacteriana como um ponto crítico, tanto no que tange a saúde animal quanto a humana (WHO, 2012). Nesse cenário, a utilização de antibióticos na produção animal tem sido amplamente questionada, especialmente no tocante da qualidade alimentar humana (VAN DEN BOGAARD E STOBBERINGH, 2000). Em meio às incertezas, diversos países optaram por limitar o uso dos APC em seus sistemas produtivos, estendendo as limitações, inclusive, para a importação de produtos de origem animal.

Considerando que o crescimento e a eficiência alimentar são fatores críticos para a produção industrial de suínos, os APC desempenharam durante décadas um papel essencial na suinocultura, reduzindo a mortalidade, melhorando a saúde intestinal e contribuindo para a manutenção de bons índices produtivos (RATHNAYAKE *et al.*, 2021). Nesse sentido, as limitações no uso destes compostos originaram uma desafiadora e importante lacuna na produção animal, abrindo espaço para a investigação e o desenvolvimento de compostos alternativos que possam atuar como promotores de crescimento, substituindo os APC na produção de suínos. Entre esses compostos, destacam-se os ácidos orgânicos, que são tema central desta dissertação.

the

Conclusion

In conclusion, organic acids emerge as promising substitutes for growth-promoting antibiotics in pig farming, particularly during the nursery, growing, and finishing phases. Their

application offers significant advantages in terms of enhancing both productive performance and intestinal health in swine. Despite the relatively limited number of studies available, organic acid supplementation demonstrates a clear potential to exert positive influences on key productive and reproductive variables in sows. This includes improvements in the quantity and weight of weaned piglets, coupled with a noteworthy reduction in postpartum and weaning weight loss. As the industry seeks sustainable and effective alternatives to traditional antibiotics, the encouraging findings surrounding organic acids underscore their role as an asset in advancing swine nutrition and production practices. Further research and exploration of the nuanced impacts of organic acids are warranted to unlock their full potential and contribute to the continued evolution of modern pig farming practices.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABCS. Manual brasileiro de boas práticas agropecuárias na produção de suínos. Concórdia: Embrapa Suínos e Aves: Associação Brasileira de Criadores de Suínos, 2014. (1). v. 1. E-book.

ALVARADO, M. A. et al. Ácido benzoico y un producto basado en especies de *Bacillus* para proteger la productividad de los lechones y al ambiente. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, v. 4, n. 4, p. 447-468, 2013.

ANDREI, S. DROC, G.; STEFAN, G. FDA approved antibacterial drugs: 2018-2019. *Discoveries*, v. 7, n. 4, 2019.

BARROW, P. A.; FULLER, R.; NEWPORT, M. J. Changes in the microflora and physiology of the anterior intestinal tract of pigs weaned at 2 days, with special reference to the pathogenesis of diarrhea. *Infection and immunity*, v. 18, n. 3, p. 586-595, 1977.

BISCHOFF, Steven et al. *Genomic Imprinting and Fetal Growth in Swine*. 2011.

BOAS, A. D. C. V. et al. Organic acids in diets of weaned piglets: performance, digestibility and economical viability. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 68, p. 1015-1022, 2016.

BRIZ, Ricardo Cepero. Retirada de los antibióticos promotores de crecimiento en la unión europea: causas y consecuencias. Dpto. de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza, p. 3-7, 2006.

BUFFIE, Charlie G.; PAMER, Eric G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*, v. 13, n. 11, p. 790-801, 2013.

CALLEGARI, Marco Aurelio et al. Microencapsulated acids associated with essential oils and acid salts for piglets in the nursery phase. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 37, n. 4, p. 2193-2207, 2016.

CAMPBELL, Joy M.; CRENSHAW, Joe D.; POLO, Javier. The biological stress of early weaned piglets. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, v. 4, n. 1, p. 19, 2013.

CANIBE, N. et al. Effect of K-diformate in starter diets on acidity, microbiota, and the amount of organic acids in the digestive tract of piglets, and on gastric alterations. *Journal of animal science*, v. 79, n. 8, p. 2123-2133, 2001.

CANIBE, Nuria et al. Feed physical form and formic acid addition to the feed affect the gastrointestinal ecology and growth performance of growing pigs. *Journal of Animal Science*, v. 83, n. 6, p. 1287-1302, 2005.

CASTILLO-GÓMEZ, Marisol. Development of gut microbiota in the pig: modulation of bacterial communities by different feeding strategies. *Universitat Autònoma de Barcelona*, 2006.

CARDINAL, Kátia Maria et al. Estimation of productive losses caused by withdrawal of antibiotic growth promoter from pig diet s— Meta-analysis. *Scientia Agricola*, v. 78, 2021.

CHEN, Jinchao et al. Comparative effects of dietary supplementations with sodium butyrate, medium-chain fatty acids, and n-3 polyunsaturated fatty acids in late pregnancy and lactation on the reproductive performance of sows and growth performance of suckling piglets. *Journal of Animal Science*, v. 97, n. 10, p. 4256-4267, 2019.

CHO, Jin H.; KIM, In H. Effects of microencapsulated organic acids and essential oils on growth performance and intestinal flora in weanling pigs. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, v. 28, n. 3, p. 229-237, 2015.

CHWEN, Loh Teck et al. Growth performance, plasma fatty acids, villous height and crypt depth of preweaning piglets fed with medium chain triacylglycerol. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, v. 26, n. 5, p. 700, 2013.

DE LANGE, C. F. M. et al. Strategic use of feed ingredients and feed additives to stimulate gut health and development in young pigs. *Livestock Science*, v. 134, n. 1-3, p. 124-134, 2010.

DÉGEN, L.; HALAS, V.; BABINSZKY, L. Effect of dietary fibre on protein and fat digestibility and its consequences on diet formulation for growing and fattening pigs: A review. *Acta Agriculturae Scand Section A*, v. 57, n. 1, p. 1-9, 2007.

DIAO, Hui et al. Effects of benzoic acid (VevoVital®) on the performance and jejunal digestive physiology in young pigs. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, v. 7, p. 1-7, 2016.

DIBNER, J. J.; BUTTIN, P. Use of organic acids as a model to study the impact of gut microflora on nutrition and metabolism. *Journal of Applied Poultry Research*, v. 11, n. 4, p. 453-463, 2002.

DIBNER, J. J.; RICHARDS, James D. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poultry Science*, v. 84, n. 4, p. 634-643, 2005.

DITTOE, Dana K.; RICKE, Steven C.; KIESS, Aaron S. Organic acids and potential for modifying the avian gastrointestinal tract and reducing pathogens and disease. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 5, p. 216, 2018.

DOS SANTOS, Eduardo José Ferreira; CUNHA, Madalena. Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: estratégias metodológicas. *Millenium*, n. 44, p. 85-89, 2013.

DUBREUIL, J. Daniel. Antibacterial and antidiarrheal activities of plant products against enterotoxinogenic *Escherichia coli*. *Toxins*, v. 5, n. 11, p. 2009-2041, 2013.

EASTER, R. A. Department of Animal Sciences, University of Illinois, Urbana, Illinois, USA. *Recent Advances in Animal Nutrition*, 1988, p. 61, 1988.

FAIRBROTHER, John M.; NADEAU, Éric; GYLES, Carlton L. *Escherichia coli* in postweaning diarrhea in pigs: an update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies. *Animal Health Research Reviews*, v. 6, n. 1, p. 17-39, 2005.

FIGUEIREDO FILHO, Dalson Britto et al. O que é, para que serve e como se faz uma meta-análise? *Teoria & Pesquisa: Revista de Ciência Política*, v. 23, n. 2, 2014.

FRANK, K. Measures to protect foodstuffs and feedstuffs from damages by microorganisms. *Uebersichten zur Tierernaehrung (Germany)*, 1994.

FUNK, J. A.; DAVIES, P. R.; NICHOLS, M. A. Longitudinal study of *Salmonella enterica* in growing pigs reared in multiple-site swine production systems. *Veterinary Microbiology*, v. 83, n. 1, p. 45-60, 2001.

GAUTHIER, R. Intestinal health, the key to productivity: The case of organic acids. IASA XXVII convencion ANECA-WPDC. Puerto Vallarta, Mexico, p. 1-14, 2002.

GIOVAGNONI, G. et al. Organic acids and nature identical compounds can increase the activity of conventional antibiotics against *Clostridium perfringens* and *Enterococcus cecorum* in vitro. *Journal of Applied Poultry Research*, v. 28, n. 4, p. 1398-1407, 2019.

GOUALIÉ, Bernadette Gblossi et al. Occurrence of multidrug resistance in *Campylobacter* from Ivorian poultry and analysis of bacterial response to acid shock. *Food Science and Biotechnology*, v. 23, p. 1185-1191, 2014.

GRECCO, Henrique AT et al. Evaluation of growth performance and gastrointestinal parameters on the response of weaned piglets to dietary organic acids. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 90, p. 401-414, 2018.

GRESSE, Raphaële et al. Gut microbiota dysbiosis in postweaning piglets: understanding the keys to health. *Trends in Microbiology*, v. 25, n. 10, p. 851-873, 2017.

HAYS, V. W. et al. Effect of lactation length and dietary antibiotics on reproductive performance of sows. *Journal of Animal Science*, v. 46, n. 4, p. 884-891, 1978.

HENDERICKX, H. K. et al. Mode of action of growth promotion drugs. In: Growth promotion mode-of-action symposium proceedings, Kansas City, Missouri, Smith Kline Animal Health Products. 1981.

HEO, J. M. et al. Effects of dietary protein level and zinc oxide supplementation on the incidence of post-weaning diarrhoea in weaner pigs challenged with an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*. *Livestock Science*, v. 133, n. 1-3, p. 210-213, 2010.

HOELZER, Karin et al. Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence? BMC veterinary research, v. 13, p. 1-38, 2017.

HU, Yanhong Jessika; COWLING, Benjamin John. Reducing antibiotic use in livestock, China. Bulletin of the World Health Organization, v. 98, n. 5, p. 360, 2020.

JAY, James M.; LOESSNER, Martin J.; GOLDEN, David A. Foodborne gastroenteritis caused by *Escherichia coli*. Modern Food Microbiology, p. 637-655, 2005.

JI, Peng; LI, Xunde; LIU, Yanhong. Dietary intervention to reduce *E. coli* infectious diarrhea in young pigs. *E. coli* infections: importance of early diagnosis and efficient treatment. London: IntechOpen, p. 15-42, 2020.

JONGBLOED, A. W. et al. The effects of microbial phytase, organic acids and their interaction in diets for growing pigs. Livestock Production Science, v. 67, n. 1-2, p. 113-122, 2000.

KAMADA, Nobuhiko et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nature Reviews Immunology, v. 13, n. 5, p. 321-335, 2013.

KIL, Dong Yong; KWON, Woong Bi; KIM, Beob Gyun. Dietary acidifiers in weanling pig diets: a review. Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias, v. 24, n. 3, p. 231-247, 2011.

KIARIE, Elijah et al. Comparative efficacy of antibiotic growth promoter and benzoic acid on growth performance, nutrient utilization, and indices of gut health in nursery pigs fed corn-soybean meal diet. Canadian Journal of Animal Science, v. 98, n. 4, p. 868-874, 2018.

KIM, Y. Y. et al. Acidifier as an alternative material to antibiotics in animal feed. Asian-Australasian Journal of Animal Sciences, v. 18, n. 7, p. 1048-1060, 2005.

KOVANDA, Lauren et al. In vitro antimicrobial activities of organic acids and their derivatives on several species of gram-negative and gram-positive bacteria. Molecules, v. 24, n. 20, p. 3770, 2019.

LEAN, I. J. et al. Invited review: Use of meta-analysis in animal health and reproduction: Methods and applications. *Journal of Dairy Science*, v. 92, n. 8, p. 3545-3565, 2009.

LEVIĆ, J. et al. New feed additives based on phytogenics and acidifiers in animal nutrition. *Biotechnology in Animal Husbandry*, v. 23, n. 5-6-1, p. 527-534, 2007.

LI, Miao et al. Mixed organic acids improve nutrients digestibility, volatile fatty acids composition and intestinal microbiota in growing-finishing pigs fed high-fiber diet. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, v. 32, n. 6, p. 856, 2019.

LIU, S. T. et al. Effects of dietary citric acid on performance, digestibility of calcium and phosphorus, milk composition and immunoglobulin in sows during late gestation and lactation. *Animal Feed Science and Technology*, v. 191, p. 67-75, 2014.

LIU, Yanhong et al. Non-antibiotic feed additives in diets for pigs: A review. *Animal Nutrition*, v. 4, n. 2, p. 113-125, 2018.

LONG, S. F. et al. Mixed organic acids as antibiotic substitutes improve performance, serum immunity, intestinal morphology and microbiota for weaned piglets. *Animal Feed Science and Technology*, v. 235, p. 23-32, 2018.

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

LÓPEZ-GÁLVEZ, Gloria et al. Alternatives to antibiotics and trace elements (copper and zinc) to improve gut health and zootechnical parameters in piglets: A review. *Animal Feed Science and Technology*, v. 271, p. 114727, 2021.

LÜCKSTÄDT, C.; MELLOR, S. The use of organic acids in animal nutrition, with special focus on dietary potassium diformate under European and Austral-Asian conditions. *Recent Advances in Animal Nutrition. Australia*, v. 18, p. 123-130, 2011.

LYNCH, H. et al. Investigation of in-feed organic acids as a low cost strategy to combat Salmonella in grower pigs. Preventive Veterinary Medicine, v. 139, p. 50-57, 2017.

MAO, Xiangbing et al. Lentinan administration relieves gut barrier dysfunction induced by rotavirus in a weaned piglet model. Food & Function, v. 10, n. 4, p. 2094-2101, 2019.

MARSHALL, Bonnie M.; LEVY, Stuart B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. Clinical Microbiology Reviews, v. 24, n. 4, p. 718-733, 2011.

MIRILOVIĆ, Milorad et al. Determination of the economic effects in intensive production of piglets. Macedonian Veterinary Review, v. 39, n. 2, p. 233-238, 2016.

MINE, Yoshinori; KOVACS-NOLAN, Jennifer. Chicken egg yolk antibodies as therapeutics in enteric infectious disease: a review. Journal of Medicinal Food, v. 5, n. 3, p. 159-169, 2002.

MOLIST, F. et al. Effect of wheat bran on the health and performance of weaned pigs challenged with *Escherichia coli* K88+. Livestock Science, v. 133, n. 1-3, p. 214-217, 2010.

MONTAGNE, Lucile et al. Effect of diet composition on postweaning colibacillosis in piglets. Journal of Animal Science, v. 82, n. 8, p. 2364-2374, 2004.

MOREL, P. C. H. et al. Effect of benzoic acid, sodium butyrate and sodium butyrate coated with benzoic acid on growth performance, digestibility, intestinal morphology and meat quality in grower-finisher pigs. Livestock Science, v. 226, p. 107-113, 2019.

MROZ, Z. et al. The effects of calcium benzoate in diets with or without organic acids on dietary buffering capacity, apparent digestibility, retention of nutrients, and manure characteristics in swine. Journal of Animal Science, v. 78, n. 10, p. 2622-2632, 2000.

MROZ, Zdzislaw. Organic acids as potential alternatives to antibiotic growth promoters for pigs. *Advances in Pork Production*, v. 16, n. 1, p. 169-182, 2005.

MUNIYAPPAN, Madesh; PALANISAMY, Thanapal; KIM, In Ho. Effect of microencapsulated organic acids on growth performance, nutrient digestibility, blood profile, fecal gas emission, fecal microbial, and meat-carcass grade quality of growing-finishing pigs. *Livestock Science*, v. 252, p. 104658, 2021.

NABUURS, M. J. A.; HOOGENDOORN, A.; VAN ZIJDERVELD, F. G. Effects of weaning and enterotoxigenic *Escherichia coli* on net absorption in the small intestine of pigs. *Research in Veterinary Science*, v. 56, n. 3, p. 379-385, 1994.

NAZZARO, Filomena et al. Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceuticals*, v. 6, n. 12, p. 1451-1474, 2013.

NDELEKWUTE, E. K. et al. Effect of organic acid treated diets on growth, apparent nutrient digestibility and faecal moisture of broiler chickens. *Nigerian Journal of Animal Production*, v. 43, n. 1, p. 218-225, 2016.

NGOC, Tran Thi Bich et al. The effects of synergistic blend of organic acid or antibiotic growth promoter on performance and antimicrobial resistance of bacteria in grow-finish pigs. *Translational Animal Science*, v. 4, n. 4, p. txaa211, 2020.

NOWAK, Piotr et al. The effects and mechanisms of acids on the health of piglets and weaners – a review. *Annals of Animal Science*, v. 21, n. 2, p. 433-455, 2021.

NGUYEN, D. H. et al. Evaluation of the blend of organic acids and medium-chain fatty acids in matrix coating as antibiotic growth promoter alternative on growth performance, nutrient digestibility, blood profiles, excreta microflora, and carcass quality in broilers. *Poultry Science*, v. 97, n. 12, p. 4351-4358, 2018.

ØVERLAND, M. et al. Effect of dietary formates on growth performance, carcass traits, sensory quality, intestinal microflora, and stomach alterations in growing-finishing pigs. *Journal of Animal Science*, v. 78, n. 7, p. 1875-1884, 2000.

ØVERLAND, M.; BIKKER, P.; FLEDDERUS, J. Potassium diformate in the diet of reproducing sows: Effect on performance of sows and litters. *Livestock Science*, v. 122, n. 2-3, p. 241-247, 2009.

PARTANEN, Kari H.; MROZ, Zdzislaw. Organic acids for performance enhancement in pig diets. *Nutrition Research Reviews*, v. 12, n. 1, p. 117-145, 1999.

PEARLIN, Beulah Vermilion et al. Role of acidifiers in livestock nutrition and health: A review. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, v. 104, n. 2, p. 558-569, 2020.

PEARSON, K. Antityphoid inoculation. *British Medical Journal*, v. 2, n. 2289, p. 1343, 1904.

PLUSKE, John R.; HAMPSON, David J.; WILLIAMS, Ian H. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig: a review. *Livestock Production Science*, v. 51, n. 1-3, p. 215-236, 1997.

PLUSKE, John R.; TURPIN, Diana L.; KIM, Jae-Cheol. Gastrointestinal tract (gut) health in the young pig. *Animal Nutrition*, v. 4, n. 2, p. 187-196, 2018.

RATHNAYAKE, Dhanushka et al. Time for a paradigm shift in animal nutrition metabolic pathway: Dietary inclusion of organic acids on the production parameters, nutrient digestibility, and meat quality traits of swine and broilers. *Life*, v. 11, n. 6, p. 476, 2021.

REGULATION, O. COMMISSION REGULATION (EC) No 429/2008 of 25 April 2008 on detailed rules for the implementation of Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council as regards the preparation and the presentation of applications and the assessment and the authorisation of feed additives. *Official J Eur Union (L 133)*, p. 0001-0065, 2008.

RICHOU, R. The use of antibiotics in veterinary medicine especially in the treatment of infectious diseases. *Revue de Pathologie Comparee*, v. 52, n. 637, p. 309-311, 1952.

RODRIGUES, Leticia Mendonça et al. Benzoic acid combined with essential oils can be an alternative to the use of antibiotic growth promoters for piglets challenged with *E. coli* F4. *Animals*, v. 10, n. 11, p. 1978, 2020.

ROSELLI, Marianna et al. Alternatives to in-feed antibiotics in pigs: Evaluation of probiotics, zinc or organic acids as protective agents for the intestinal mucosa. A comparison of in vitro and in vivo results. *Animal Research*, v. 54, n. 3, p. 203-218, 2005.

ROSSI, Paolo et al. Mosquitocidal and anti-inflammatory properties of the essential oils obtained from monoecious, male, and female inflorescences of hemp (*Cannabis sativa* L.) and their encapsulation in nanoemulsions. *Molecules*, v. 25, n. 15, p. 3451, 2020.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucio de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, p. 508-511, 2007.

SAUVANT, Daniel et al. Use and misuse of meta-analysis in Animal Science. *Animal*, v. 14, n. S2, p. s207-s222, 2020.

SUN, Yawang; KIM, Sung Woo. Intestinal challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli* in pigs, and nutritional intervention to prevent postweaning diarrhea. *Animal Nutrition*, v. 3, n. 4, p. 322-330, 2017.

SURYANARAYANA, M. V. A. N.; RAVI, A.; SURESH, J. Effect of dietary supplementation of sodium formate on the performance and carcass characteristics in crossbred pigs. *Indian Journal of Animal Nutrition*, v. 27, n. 4, p. 415-418, 2010.

SUIRYANRAYNA, Mocherla VAN; RAMANA, J. V. A review of the effects of dietary organic acids fed to swine. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2015.

TOLLSTADIUS LEAL, JOSÉ GUILHERME et al. Instrução Normativa nº 1, de 13 de janeiro de 2020. 2020.

TSILOYIANNIS, V. K. et al. The effect of organic acids on the control of post-weaning oedema disease of piglets. *Research in Veterinary Science*, v. 70, n. 3, p. 281-285, 2001.

TUGNOLI, Benedetta et al. From acidifiers to intestinal health enhancers: How organic acids can improve growth efficiency of pigs. *Animals*, v. 10, n. 1, p. 134, 2020.

UPADHAYA, S. D.; LEE, K. Y.; KIM, In Ho. Protected organic acid blends as an alternative to antibiotics in finishing pigs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, v. 27, n. 11, p. 1600, 2014.

UPADHAYA, Santi D.; LEE, Kwang Yong; KIM, In Ho. Effect of protected organic acid blends on growth performance, nutrient digestibility and faecal micro flora in growing pigs. *Journal of Applied Animal Research*, v. 44, n. 1, p. 238-242, 2016.

VAN BOECKEL, Thomas P. et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 112, n. 18, p. 5649-5654, 2015.

VAN DEN BOGAARD, Anthony E.; STOBBERINGH, Ellen E. Epidemiology of resistance to antibiotics: links between animals and humans. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 14, n. 4, p. 327-335, 2000.

VEIZAJ-DELIA, Etleva et al. The utilization of probiotics as a way to improve human and animal gut health. *Macedonian Journal of Animal Science*, v. 2, p. 175-181, 2012.

VERDONCK, Frank et al. Mucosal immunization of piglets with purified F18 fimbriae does not protect against F18+ *Escherichia coli* infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 120, n. 3-4, p. 69-79, 2007.

VERHELST, Roderick et al. The effects of plant polyphenols on enterotoxigenic *Escherichia coli* adhesion and toxin binding. *Livestock Science*, v. 133, n. 1-3, p. 101-103, 2010.

VIEIRA, Eloísa Helena Mendes et al. Dietary supplementation of sodium butyrate for mixed-parity sows during lactation. *Livestock Science*, v. 232, p. 103915, 2020.

XIAO, Hao et al. The application of antimicrobial peptides as growth and health promoters for swine. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, v. 6, n. 1, p. 1-6, 2015.

YANG, Yi; LEE, Kwang Yong; KIM, I. H. Effects of dietary protected organic acids on growth performance, nutrient digestibility, fecal microflora, diarrhea score, and fecal gas emission in weanling pigs. *Canadian Journal of Animal Science*, v. 99, n. 3, p. 514-520, 2019.

YATES, Frank; COCHRAN, WILLIAM G. The analysis of groups of experiments. *The Journal of Agricultural Science*, v. 28, n. 4, p. 556-580, 1938.

WANG, Shuai et al. Antimicrobial peptides as potential alternatives to antibiotics in food animal industry. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 5, p. 603, 2016.

WEN, Renqiao et al. Withdrawal of antibiotic growth promoters in China and its impact on the foodborne pathogen *Campylobacter coli* of swine origin. *Frontiers in Microbiology*, v. 13, p. 1004725, 2022.

WIERUP, Martin. The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. *Microbial Drug Resistance*, v. 7, n. 2, p. 183-190, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimicrobial resistance in the European Union and the world, Suíça, 2012.