

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA -
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E TECNOLÓGICAS
CAMPUS DE DRACENA**

POLYANA VELLONE GIACOMINI

Zootecnista

**META-ANÁLISE DE ÁCIDO BUTÍRICO COMO ADITIVO
MELHORADOR DE DESEMPENHO EM ALTERNATIVA AOS
ANTIBIÓTICOS SOBRE O DESEMPENHO DE FRANGOS DE
CORTE**

Dracena
2020

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA -
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E TECNOLÓGICAS
CAMPUS DE DRACENA**

POLYANA VELLONE GIACOMINI

Zootecnista

**META-ANÁLISE DE ÁCIDO BUTÍRICO COMO ADITIVO
MELHORADOR DE DESEMPENHO EM ALTERNATIVA AOS
ANTIBIÓTICOS SOBRE O DESEMPENHO DE FRANGOS DE
CORTE**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas – Unesp, Câmpus de Dracena, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia Animal.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo do Valle Polycarpo

Dracena

2020

FICHA CATALOGRÁFICA
Desenvolvida pela Seção Técnica de Biblioteca e Documentação
Campus de Dracena

G346m

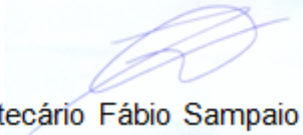
Giacomini, Polyana Vellone.

Meta-análise de ácido butírico como aditivo melhorador de desempenho em alternativa aos antibióticos sobre o desempenho de frangos de corte. / Polyana Vellone Giacomini. -- Dracena: [s.n.], 2020.
50 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp). Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas de Dracena. Área do conhecimento: Produção Animal, 2020.

Orientador: Gustavo do Valle Polycarpo

1. Ácidos orgânicos. 2. Avicultura. 3. Butirato. I. Título.



Bibliotecário Fábio Sampaio Rosas
CRB 8/6665



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Dracena



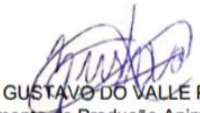
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

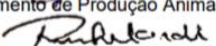
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: META-ANÁLISE DE ÁCIDO BUTÍRICO COMO ADITIVO MELHORADOR DE DESEMPENHO EM ALTERNATIVA AOS ANTIBIÓTICOS SOBRE O DESEMPENHO DE FRANGOS DE CORTE

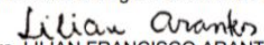
AUTORA: POLYANA VELLONE GIACOMINI

ORIENTADOR: GUSTAVO DO VALLE POLYCARPO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA E TECNOLOGIA ANIMAL, área: Produção Animal pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. GUSTAVO DO VALLE POLYCARPO
Departamento de Produção Animal / Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas de Dracena - UNESP


Prof.ª, Dr.ª. ROSEMEIRE DA SILVA FILARDI
Departamento de Biologia e Zootecnia / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP


Profa. Dra. LILIAN FRANCISCO ARANTES DE SOUZA
Universidade do Oeste Paulista - Unoeste

Dracena, 25 de março de 2020

DADOS CURRICULARES DO ALUNO

POLYANA VELLONE GIACOMINI – Filha de José Carlos Giacomini e Maria Aparecida Vellone Giacomini, nascida no dia 10 de julho de 1992, na cidade de Osvaldo Cruz, no interior de São Paulo. No ano de 2011 ingressou no curso de Zootecnia na Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas – UNESP, Campus de Dracena, graduando-se em julho de 2017. No ano de 2018 ingressou no programa de Pós-Graduação, mestrado *Stricto Sensu* em Ciência e Tecnologia Animal – UNESP (Interunidades: Campus de Ilha Solteira e Campus de Dracena), sob orientação do Prof. Dr. Gustavo do Valle Polycarpo e submeteu esta dissertação à banca examinadora em março de 2020.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao nosso **Deus Todo-Poderoso** por estar ao meu lado desde o primeiro momento, sob qualquer circunstância, e por toda eternidade.

Aos meus amados pais **Maria e José Giacomini**, verdadeiros mestres. Todo agradecimento é pouco para expressar minha gratidão ao esforço deles para que eu chegasse até aqui. Amo vocês.

As minhas irmãs **Marjurie e Murielle Giacomini**, pela amizade e companheirismo.

Aos meus sobrinhos **Mayllon e Myllessa**, por me ensinar outra forma de amor.

A minha avó **Nair Primiano** pelo amor infinito e exemplo irrestrito. Que orgulho poder te chamar de avó. Você me inspira.

Ao meu amado **André Luiz Pinheiro Dias**, pelo amor, companheirismo e por me auxiliar no exercício da paciência, em cada momento durante nossos 4 anos juntos.

A vocês, minha querida família, **dedico este trabalho** e todas as conquistas que virão!

EPÍGRAFE

“Não viemos ao mundo para fazer o que os outros fazem.
Não viemos para fazer um pouco melhor o que os outros fazem.
Viemos para fazer o que só nós podemos fazer.”
(Trigueirinho)

“Ainda que eu andasse pelo vale da sombra da morte,
não temeria mal algum, porque tu estás comigo;
a tua vara e o teu cajado me consolam”.
(Salmos 23:4)

“Talvez não tenha conseguido fazer o meu melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus,
que não sou o que era antes.”
(Marthin Luther King)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por sempre me guiar, principalmente nos momentos de dificuldades.

A vontade de melhorar enquanto pessoas e profissionais leva-nos a percorrer caminhos desconhecidos. O caminho da Estatística foi uma tentativa pessoal de vencer uma adversidade antiga e tentar desbravar uma área que é fundamental, mas que me parecia impossível de compreender.

Ao meu orientador Prof. Dr. Gustavo do Valle Polycarpo, que me acolheu como orientanda e que contribuiu imensamente para que este trabalho pudesse ser realizado e concluído. Obrigado por toda paciência de Jó, pelos conselhos ímpares sobre a vida, pelas piadinhas sem graça durante as aulas, pelos puxões de orelha (que não foram poucos), pelos momentos descontraídos em que pude dividir meus sonhos e desejos para futuro, por acreditar em mim e me ensinar que nada é impossível para quem luta, e que pequenos gestos, por mais simples que sejam fazem toda a diferença. Obrigada Profº Gustavo por me transmitir o que existe de mais valioso: o conhecimento. Obrigada por tudo!

Ao meu querido Prof. Dr. Celso Tadao Miasaki, por toda assistência, carinho, apoio e conselhos. Sempre disposto a ajudar, aconselhar e ensinar. Obrigada, parte desse sonho é “culpa” sua.

Ao meu querido amigo e bibliotecário Fábio Rosas, por toda paciência, amizade, estar sempre de coração aberto a qualquer um que o procure, por toda assistência para a finalização desta dissertação e por todos os momentos em que ficamos horas conversando sobre tudo. Além de um ser iluminado você é sensacional. Agradeço a Deus por ter cruzado nossos caminhos. Muito obrigada meu amigo!

Aos meus amigos e companheiros da Avicultura que tornaram todos os momentos mais cansativos em mais fáceis. Vocês me proporcionaram momentos maravilhosos e jamais esquecidos. Deixo aqui meu eterno agradecimento para Gabrieli Andressa, Bárbara Fernanda, Robert Guaracy, Gabriela Ventura, Tainá Fernandes, Mariana Basso, Monique Santos, Fernanda Braga, Elis Figueroa e Bruna Trevisan.

Agradeço a minha melhor amiga Juliana Samila de Castro Miguel, pelo apoio, dedicação, ensinamentos, conselhos e confiança que teve em mim. Agradeço por sempre me fazer buscar o melhor de mim. Por sempre estar me incentivando e se fazendo presente em todos os momentos, tanto bons quando ruins. Nos aproximamos

quando parti para Dracena em busca de um sonho, e hoje, depois de 2 anos juntas, vejo esse sonho se realizar, tanto o meu, quanto o seu. Você tem grande contribuição nesta conquista minha querida amiga, pois não sei o que seria de mim sem você! Te amo! Deixo aqui o meu muito obrigado a minha querida amiga e eterna bixete Milambe (só para não passar batido rs).

A minha mais nova família de Dracena, República MinaMora. Irmãs que esta cidade me presenteou e que eu levarei para sempre. Agradeço por sempre estarem presentes na minha vida, em cada momento, Juliana Milambe, Amanda Mabel, Beatriz Guaxa, Isabela Melada, Camila Loma, Karen Ukulelê e Dhara Tabaca. Agradeço também quem não está mais por perto, porém sempre estarão presentes no meu coração, Thais Jacu e Karen Farofa. Vocês foram essenciais durante essa fase da minha vida, obrigada por todo apoio, compreensão, paciência e amizade que me deram durante esse breve período.

Agradeço aos meninos da República ÉternaMent por tantos anos que me suportaram naquela república velha (rs), e aos cachorros mais lindos do mundo Gaia e Bila, meus anjos na terra. Obrigada por tudo meninos, vocês são demais!

Gostaria de registrar meu agradecimento à classe que tem arriscado a vida para cuidar de quem precisa durante a pandemia do COVID-19 (coronavírus). Muitos deixam famílias, filhos e se arriscam nessa profissão por nós, para nós! São tempos sombrios, mas Deus estará conosco.

Agradeço imensamente a todos os membros da banca que se dispuseram em participar deste dia tão especial e finalizar essa etapa em minha vida, frente a todas as dificuldades que estamos presenciando no mundo. Muito obrigada queridas Profa. Dra. Lilian Francisco Arantes de Souza, Profa. Dra. Rosemeire da Silva Filardi e ao meu querido orientador Prof. Dr. Gustavo do Valle Polycarpo. Meu eterno agradecimento.

RESUMO

A restrição do uso de antibióticos e quimioterápicos na alimentação animal, alavancada pela União Europeia em 2006, provocou um aumento nas pesquisas em busca de aditivos alternativos sobre o desempenho de frangos de corte. Objetivou-se desenvolver uma meta-análise de ácido butírico como melhorador de desempenho em alternativa aos antibióticos sobre o desempenho de frangos de corte. A busca digital por estudos incluiu artigos científicos publicados na base de dados Scopus nos anos de 2014 a 2019 por meio de três principais palavras-chave broiler, butyric acid e performance, e seus sinônimos. Foram selecionados artigos descrevendo experimentos *in vivo* com frangos de corte, suplementados com ácido butírico com respostas de desempenho. Os dados foram sistematizados em planilhas eletrônicas e classificados de acordo com o tipo de desafio sanitário (sem ou com inoculação de microrganismos patogênicos). Ao todo foram utilizados 36 experimentos para avaliar o efeito do ácido butírico. Com base em 36 estudos foram criados dois ensaios, um primeiro considerando o tratamento controle contra o tratamento suplementado com ácido butírico e um segundo ensaio considerando-se apenas 10 experimentos, os quais também continham um tratamento controle positivo contendo antibiótico para avaliar o efeito do ácido butírico como alternativa aos promotores de crescimento (ensaio 2). A análise estatística foi realizada por meio do software SAS University Edition, versão 9.4. Foi utilizado um modelo misto por meio do procedimento MIXED, no qual o efeito de cada experimento foi considerado como uma variável classificatória de efeito aleatório. A idade média das aves dentro de cada período de avaliação (idade final – idade inicial) foi usada no modelo como uma covariável de efeito fixo. Foi avaliado o efeito fixo dos aditivos (grupo não suplementado, controle), ácido butírico e antibióticos promotores de crescimento), do desafio (com ou sem inoculação de microrganismos patogênicos), bem como a interação de ambos sobre as variáveis de desempenho. Valores relativos do ganho de peso médio (GPD) e consumo médio diário de ração (CRD) foram obtidos em relação ao controle: Δ GPD e Δ CRD, respectivamente. A análise de variância-covariância revelou menor GPD com ácido butírico quando comparado aos antibióticos. No ensaio 1, a interação entre o ácido butírico e o desafio microbiológico foi significativa sobre o GPD e CA ($P=0,046$ e $P=0,014$, respectivamente). Na ausência do desafio microbiológico as variáveis de desempenho não foram influenciadas pela suplementação do ácido butírico ($P>0,05$). Frangos desafiados e suplementados com ácido butírico apresentaram aumento de 13,4% no GPD e melhora de 18,3% na conversão alimentar. No ensaio 2, houve interação dos aditivos com o desafio microbiológico sobre o GPD e a CA ($P=0,042$; e $P=0,008$, respectivamente). Frangos inoculados e suplementados com ácido butírico ou antibióticos apresentaram incremento em comparação ao grupo controle de aproximadamente 24,9% ($P=0,012$) e 26,7% ($P=0,006$) no GPD. Em conclusão, o ácido butírico pode ser utilizado como alternativa aos antibióticos para melhorar o desempenho de frangos de corte.

Palavras-chave: Ácidos orgânicos. Avicultura. Butirato.

ABSTRACT

The restriction of the use of antibiotics and chemotherapy in animal feed, leveraged by the European Union in 2006, caused an increase in research in search of alternative additives on the performance of broilers. The objective was to develop a meta-analysis of butyric acid as a performance enhancer as an alternative to antibiotics on broiler performance. The digital search for studies included scientific articles published in the Scopus database in the years 2014 to 2019 through three main keywords broiler, butyric acid and performance, and their synonyms. Articles were described describing in vivo experiments with broilers, supplemented with butyric acid with performance responses. The data were systematized in electronic spreadsheets and classified according to the type of health challenge (without or with inoculation of pathogenic microorganisms). Altogether 36 experiments were used to evaluate the effect of butyric acid. Based on 36 studies, two trials were created, a first considering the control treatment against treatment supplemented with butyric acid and a second trial considering only 10 experiments, which also contained a positive control treatment containing antibiotics to evaluate the effect of the acid butyric as an alternative to growth promoters (trial 2). Statistical analysis was performed using the software SAS University Edition, version 9.4. A mixed model was used through the MIXED procedure, in which the effect of each experiment was considered as a classificatory variable with a random effect. The average age of the birds within each evaluation period (final age - initial age) was used in the model as a fixed effect covariate. The fixed effect of additives (non-supplemented group, control), butyric acid and growth-promoting antibiotics), challenge (with or without inoculation of pathogenic microorganisms), as well as the interaction of both on performance variables was evaluated. Relative values of average weight gain (GPD) and average daily feed consumption (CRD) were obtained in relation to the control: Δ GPD and Δ CRD, respectively. The variance-covariance analysis revealed lower GPD with butyric acid when compared to antibiotics. In trial 1, the interaction between butyric acid and the microbiological challenge was significant over GPD and CA ($P = 0.046$ and $P = 0.014$, respectively). In the absence of the microbiological challenge, performance variables were not influenced by butyric acid supplementation ($P > 0.05$). Chickens challenged and supplemented with butyric acid showed an increase of 13.4% in GPD and an improvement of 18.3% in feed conversion. In test 2, the additives interacted with the microbiological challenge on GPD and AC ($P = 0.042$; and $P = 0.008$, respectively). Chickens inoculated and supplemented with butyric acid or antibiotics showed an increase in comparison to the control group of approximately 24.9% ($P = 0.012$) and 26.7% ($P = 0.006$) in the GPD. In conclusion, butyric acid can be used as an alternative to antibiotics to improve broiler performance.

Keywords: Organic acids. Poultry. Butyrate.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I - CONSIDERAÇÕES GERAIS

- Figura 1:** Evolução do número de artigos científicos publicados na base de dados Scopus sobre meta-análise nos últimos 39 anos. Pesquisa realizada com o termo “meta-analysis” limitado aos campos título, resumo e palavras-chave, em 27/12/2019.....15
- Figura 2:** Evolução do número de publicações de artigos científicos publicados na base de dados Scielo sobre meta-análise nos últimos 39 anos. Pesquisa realizada com o termo “meta-analysis” limitado aos campos título, resumo e palavras-chave, em 27/12/2019.16
- Figura 3:** Planejamento de uma meta-análise em sete estágios.....17

CAPÍTULO II - META-ANÁLISE DE ÁCIDO BUTÍRICO COMO ADITIVO MELHORADOR DE DESEMPENHO EM ALTERNATIVA AOS ANTIBIÓTICOS SOBRE O DESEMPENHO DE FRANGOS DE CORTE

- Figura 1:** Fluxograma das informações dentro do processo de revisão sistemática da meta-análise..... 35
- Figura 2:** Desempenho de frangos de corte suplementados com ácido butírico como aditivo melhorador de desempenho em alternativa aos antibióticos..... 40
- Figura 3:** Desempenho de frangos de corte suplementados com ácido butírico como aditivo melhorador de desempenho em alternativa aos antibióticos..... 42
- Figura 4:** Relação entre a variação no ganho de peso diário (Δ GPD) devido à variação no consumo de ração diário (Δ CRD) em frangos de corte suplementados com antibióticos ou ácido butírico..... 43

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	26
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Meta-análise	14
2.1.1 Histórico e definição	14
2.1.2 Coleta e processamento de dados da literatura	17
2.1.2.1. Revisão sistemática	18
2.1.2.2. Concepção da base de dados	19
2.1.2.3. Análise de dados	19
2.2 Uso de Aditivos Alternativos aos Antibióticos	20
2.2.1 Administração de antibióticos.....	20
2.2.2 Ácidos orgânicos.....	22
2.2.3 Ácido butírico.....	23
3 REFERENCIAS	24
 CAPÍTULO II - META-ANÁLISE DE ÁCIDO BUTÍRICO COMO ADITIVO MELHORADOR DE DESEMPENHO EM ALTERNATIVA AOS ANTIBIÓTICOS SOBRE O DESEMPENHO DE FRANGOS DE CORTE	 31
1 INTRODUÇÃO	33
2 MATERIAL E MÉTODOS	34
2.1 Busca e Filtragem dos Dados	34
2.2 Sistematização e Codificação dos Dados	36
2.3 Descrição do Banco de Dados	37
2.4 Análise dos Dados	38
2.5 Análise Gráfica, Correlações e Variações Residuais	38
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
3.1 Ensaio 1: Controle <i>Versus</i> Ácido Butírico	39
3.2 Ensaio 2: Ácido Butírico como Alternativa aos Antibióticos	41
3.3 Estudo da Relação entre ΔCRD E ΔGPD.....	43
4 CONCLUSÃO	45
5 REFERENCIAS.....	46

CAPÍTULO I - CONSIDERAÇÕES GERAIS

1 INTRODUÇÃO

A partir da década de 50, o uso de melhoradores de desempenho na produção animal como aditivo às rações de frangos de corte teve um aumento significativo (MORENO-BONDI *et al.*, 2009). Além do tratamento, controle e prevenção de doenças, os melhoradores de desempenho também são capazes de promover maior eficiência alimentar e consequentemente maior crescimento animal. Entretanto o uso indiscriminado de drogas pode induzir a resistência bacteriana, gerando problemas na saúde pública de grande impacto (GORBACH, 2001; MARSHALL; LEVY, 2011).

Diante disso, desde 2006 a União Europeia banuiu a utilização de qualquer quimioterápico como promotor de crescimento na alimentação de animais de produção. Em consequência, houve um aumento significativo das produções científicas que visam estudar uso de aditivos naturais como substitutos aos antibióticos promotores de crescimento. Uma alternativa estudada é a utilização do ácido butírico em rações para frangos de corte; porém, os resultados entre experimentos são contraditórios. Uma causa para isso pode ser a baixa quantidade de estudos conduzidos frente a um desafio microbiano, impossibilitando fazer uma avaliação adequada da ação antimicrobiana do ácido. Polycarpo *et al.* (2017) ao realizarem um estudo meta-analítico sobre o uso de ácidos orgânicos como um aditivo alternativo aos antibióticos em rações de frangos de corte, constataram que dos 121 artigos avaliados entre 1991 e 2016, apenas 12% foram conduzidos com frangos submetidos a algum tipo de desafio microbiológico.

Apesar de obrigatória a presença de desafio microbiológico para que possa ser evidenciado o efeito de um antimicrobiano, muitas pesquisas ainda são desenvolvidas em condições experimentais com baixa pressão sanitária, resultando em conflitos quanto às conclusões dos tratamentos estudados. Nas últimas décadas, com o crescimento exponencial de produção científica, o volume de informações publicadas sobre o mesmo tema dificulta cada vez mais a contextualização de um problema, com diferenças nas condições experimentais, erros metodológicos, erros de interpretação, e outros. Dessa forma, trabalhos que buscam analisar e sistematizar os resultados são desenvolvidos, a fim de permitir visões globais (gerais) alicerçadas em dados quantificáveis que levam em consideração a heterogeneidade das condições inter e intra-experimentais.

Nesse sentido, a meta-análise se torna uma ferramenta capaz de sintetizar resultados de estudos produzidos (já publicados) e, com base em uma metodologia

analítica, obtém conclusões novas e sistematizadas para um determinado campo da ciência.

Diante do exposto, um estudo meta-analítico pode ser uma possível alternativa para estabelecer uma conclusão robusta e organizada da situação. o objetivo deste trabalho foi realizar uma meta-análise sobre o uso de ácido butírico como aditivo melhorador de desempenho em alternativa aos antibióticos sobre o desempenho de frangos de corte.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Meta-análise

2.1.1 Histórico e definição

A meta-análise é o método estatístico aplicado em uma revisão sistemática que abrange dois ou mais estudos primários em determinada área de conhecimento (RAMALHO 2005*apud* SANTOS; CUNHA 2013), resultando em estimativas que resumem ao todo. Para que o resultado de uma meta-análise tenha significado aplicado, os estudos que compõem os dados da meta-análise devem ser o resultado de uma revisão sistemática que, consiste de um conjunto de regras para identificar estudos sobre uma determinada questão e, em seguida, selecionar quais deles serão incluídos ou não na meta-análise.

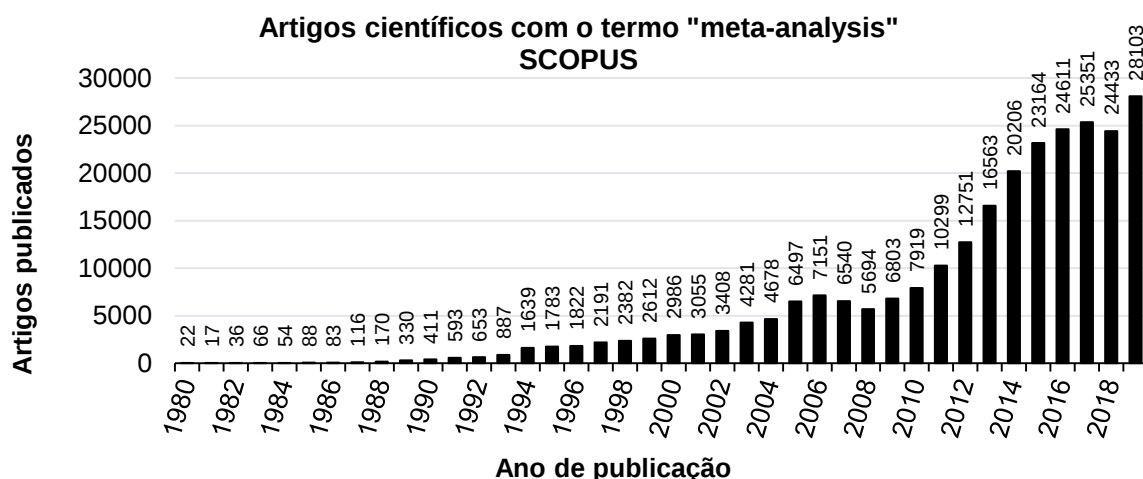
Não são recentes as tentativas de unir os resultados de diferentes estudos. A primeira meta-análise da história é atribuída ao estatístico Karl Pearson. Em 1904, Pearson combinou, através de correlações, os dados de cinco estudos para examinar o efeito preventivo de inoculações contra febre entérica (SIMPSON; PEARSON, 1904). No início da década de 30, Tippet (1931) e Fisher (1932) apresentaram métodos para a combinação de valores de probabilidade. Alguns anos depois, Yates e Cochran (1938) consideraram a combinação de estimativas a partir de diferentes experimentos agrícolas. Na década de 70, a meta-análise passou a ser usada nas ciências sociais, principalmente em pesquisas de educação. O termo meta-análise foi utilizado pela primeira vez por Smith e Glass (1977) em um estudo que obtiveram resultado positivo sobre a psicoterapia após aplicarem técnicas estatísticas para combinar e reunir dados de 375 pesquisas. A grafia da palavra frequentemente gera discussão, podendo existir três formas distintas em português: metanálise, meta-análise e metaanálise (POCINHO 2008). Simultaneamente com o surgimento do

termo, sua utilização em diversas áreas do conhecimento foi se expandindo, primeiramente nas ciências sociais, na educação, na medicina e, mais tarde, na agricultura (LOVATTO *et al.*, 2007).

A explicação para o aumento da popularidade da meta-análise nas últimas décadas pode estar associada a atual explosão de informação que incide o mundo todo e, em especial, o mundo científico ou acadêmico. Mas foi recentemente que o interesse sobre a meta-análise ficou acentuado.

A Figura 1 revela em âmbito internacional a evolução crescente do número de publicações de artigos científicos na base de dados Scopus nos últimos 39 anos e permite observar 28.103 publicações apenas no ano de 2019.

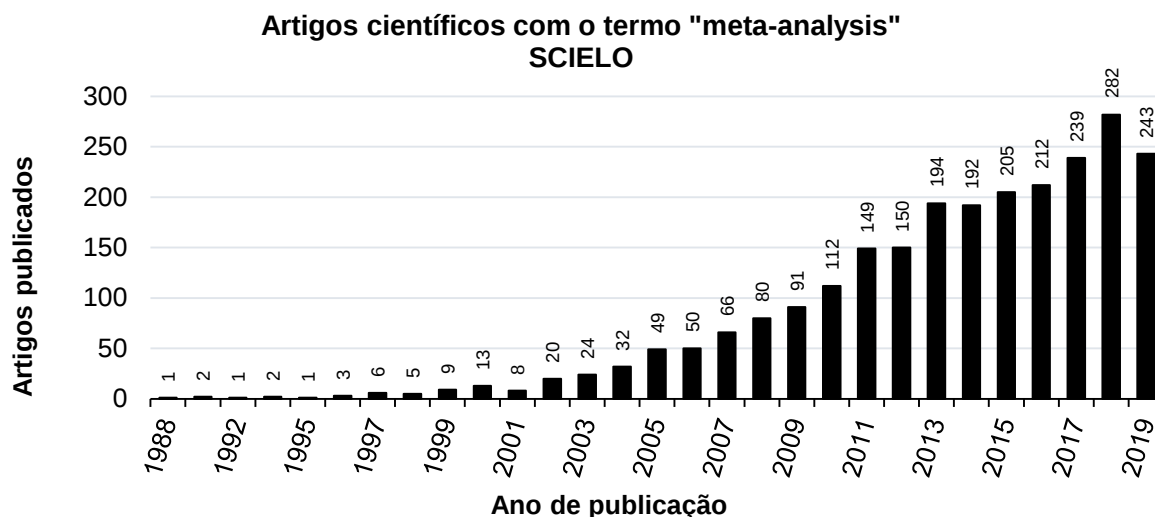
Figura 1- Evolução do número de artigos científicos publicados na base de dados Scopus sobre meta-análise nos últimos 39 anos. Pesquisa realizada com o termo “meta-analysis” limitado aos campos título, resumo e palavras-chave, em 27/12/2019. Entretanto, na base Scielo - a qual abriga em grande parte periódicos da



Fonte: Elaborado pela autora.

América Latina (não inteiramente, mas de forma geral) -, observamos um atraso na tendência do uso da meta-análise, apresentando crescimento expressivo apenas a partir do ano de 2001 (Figura 2). Porém, mesmo que lentamente, é observado a crescente evolução dessa ferramenta, passando de oito estudos no ano de 2001 para 243 em 2019.

Figura 2 - Evolução do número de publicações de artigos científicos publicados na base de dados Scielo sobre meta-análise nos últimos 39 anos. Pesquisa realizada com o termo “meta-analysis” limitado aos campos título, resumo e palavras-chave, em 27/12/2019.



Fonte: Elaborado pela autora.

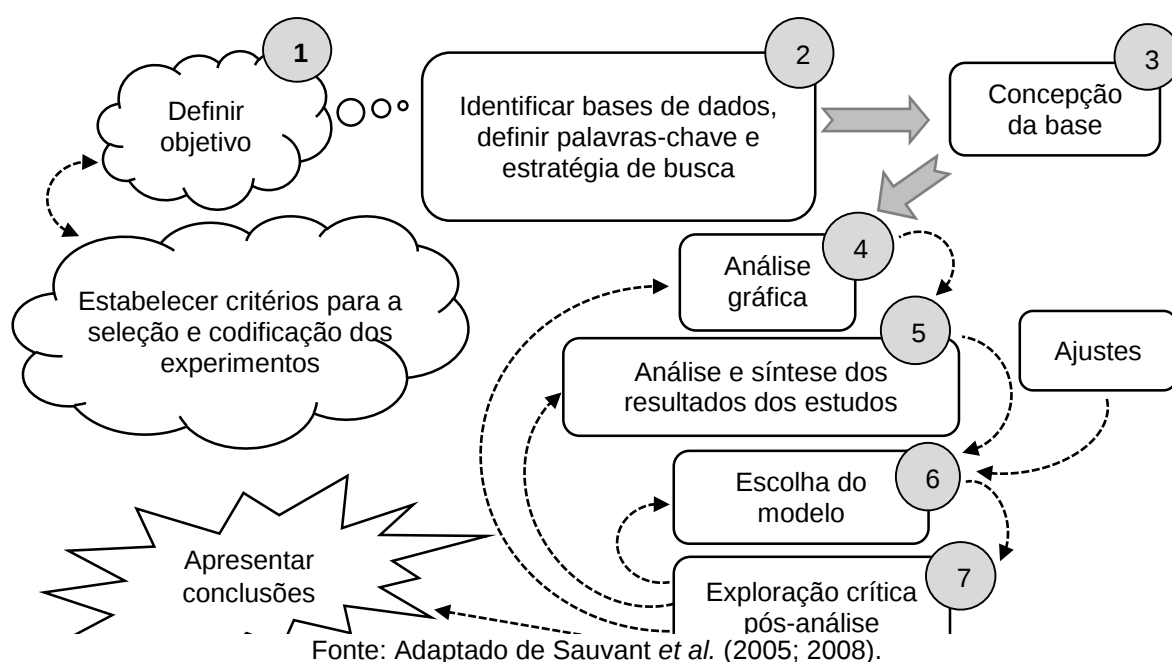
Os dados acima demonstram a busca de novas metodologias científicas, uma vez que a meta-análise pode ser aplicada a qualquer área do conhecimento para elucidar problemas, cuja abordagem por meio de experimentos ou levantamentos individuais abrangentes tem fortes impedimentos práticos ou custos muito elevados.

Atualmente, este método de análise é conhecido pela comunidade científica por reunir características vantajosas, das quais se destacam: é reprodutível (ao contrário das revisões clássicas que não apresentam uma metodologia definida nos processos de revisão, sistematização e análise dos dados); evita a duplicação de esforços, podendo ser apenas atualizada ao invés de repetida; possibilita a inclusão de artigos com resultados favoráveis e desfavoráveis, evitando viés e conflitos de interesse literário; detecta intervenções inadequadas; indica em que áreas são necessários mais estudos; economiza recursos e especialmente tempo; antecipa o resultado de estudos de boa qualidade que levam anos a realizar e que envolvem elevados gastos financeiros; aumenta a precisão dos resultados (HIGGINS; GREEN, 2008; POCINHO, 2008).

2.1.2 Coleta e processamento de dados da literatura

Neste item, é apresentada a engenharia de todas as etapas contempladas pelo trabalho de meta-análise, de acordo com o exposto no artigo de revisão de Sauviant *et al.* (2008). O processo da coleta dos dados da literatura se inicia estabelecendo a hipótese a ser testada, ou seja, a questão a ser respondida, devendo ser o mais objetiva possível. Alguns procedimentos fundamentais estabelecem a engenharia da meta-análise e devem ser aplicadas da maneira mais rigorosa possível (Figura 3).

Figura 3 - Planejamento de uma meta-análise em sete estágios.



Estágio 1: O pesquisador deve identificar o objetivo da revisão sistemática e o problema de pesquisa que deseja investigar, dessa maneira, estabelece critérios para a seleção ou exclusão dos artigos científicos para o desenvolvimento da pesquisa.

Estágio 2: O segundo passo consiste em identificar a base de dados, avaliar a qualidade dos estudos selecionados, em seguida sistematizar, selecionar e codificar os estudos que irão compor a base de dados. Em casos de exclusão do artigo, o mesmo deve ser acompanhado de uma possível justificativa.

Estágio 3: Assegura que o estudo selecionado apresenta coerência com os objetivos da revisão, dessa forma, informações específicas podem ser coletadas. Estudos que não preenchem os critérios de validade ou apresentam características

com comportamentos anormais devem ser excluídos, dessa forma a incidência de erros durante a prescrição dos dados para a base diminui.

Estágio 4: Permite verificar a qualidade dos estudos através do registro dos dados, permitindo ou não a análise das técnicas utilizadas.

Estágio 5: Nesse estágio o pesquisador deve escolher os métodos e técnicas que darão origem aos resultados de pesquisa. Possibilita conhecer se existe ou não efeito significativo do experimento sobre as características tratadas como variável explicativa, por meio do agrupamento dos estudos selecionados.

Estágio 6: Procedimento que permite aplicar por meio de um modelo estatístico o ajuste dos dados, exibindo a evidencia encontrada, ou seja, a aplicabilidade do estudo.

Estágio 7: Nesse estágio o pesquisador deve analisar se os resultados encontrados se relacionam com a produção teórica sobre o assunto. A revisão sistemática, depois de publicada, tolera críticas e sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes.

Por fim, após finalizar as etapas da meta-análise, as conclusões devem ser apresentadas à comunidade científica. Na sequência são detalhadas as principais etapas que envolvem um trabalho de meta-análise.

2.1.2.1. Revisão sistemática

Assim como qualquer outra pesquisa científica, uma boa revisão sistemática requer um objetivo de pesquisa bem formulado e claro. Dessa forma Sauvant *et al.* (2005) determinaram que a problemática, ou seja, a formulação do problema que deseja solucionar, é essencial para que as etapas seguintes possam ser definidas, como o uso de códigos, o processo de filtragem, a ponderação dos dados e a escolha do modelo estatístico. Ao se formular uma pergunta, sabe-se com exatidão o tipo de resposta que deve ser procurado, a partir daí, são definidos os objetivos e toda a estrutura de revisão, o que determinará todo o processo meta-analítico.

Toda meta-análise é baseada na estruturação de um conjunto de dados obtidos principalmente da literatura científica. A realização de uma revisão sistemática envolve o trabalho de pelo menos dois investigadores, que avaliarão, de forma independente, a qualidade metodológica de cada artigo selecionado. Nesta fase, os pesquisadores devem se certificar que sejam incluídos na revisão todos os artigos de interesse que representem impacto para a conclusão da meta-análise. É desejável que os critérios

sejam definidos à medida que os pesquisadores interagem com a literatura, para que erros não sejam cometidos por decisões prematuras que podem ocorrer no início do processo. É importante que cada revisor avalie todos os artigos científicos incluídos na triagem, evitando o viés de publicações ao selecionar apenas estudos que apresentam efeitos positivos. Desse modo, a revisão sistemática deve incluir todos os estudos, tanto com efeitos positivos quanto com negativos, e após a leitura completa dos artigos científicos, os revisores devem avaliar, novamente, se o estudo deve ou não ser considerado. Segundo Lovatto *et al.* (2007), a construção da base de dados deve obedecer a critérios e depende da organização lógica das informações obtidas no material bibliográfico.

2.1.2.2. Concepção da base de dados

A qualidade de uma revisão sistemática depende da qualidade dos estudos incluídos. Segundo Sauvant *et al.* (2008), há pelo menos três medidas necessárias para que a filtragem de dados seja fundamentada. A primeira certifica-se que o analista possa garantir que o estudo em questão é coerente com os objetivos da meta-análise, ou seja, que os objetivos da pesquisa sejam atendidos. A segunda etapa se baseia em uma análise minuciosa e crítica de cada publicação, isso evidencia a importância do conhecimento prévio do pesquisador em metodologia de pesquisa, uma vez que o mesmo seja capacitado para detectar eventuais erros em registros quantitativos. O terceiro passo serve para garantir que a publicação selecionada não pareça ser um outlier, ou seja, um valor atípico dos demais.

2.1.2.3. Análise de dados

O objetivo nesta etapa é combinar e sumarizar os resultados dos estudos primários explorados na revisão sistemática, através da síntese descritiva e da análise qualitativa por meio da análise gráfica, observação da relação entre as variáveis, escolha do modelo estatístico, correção das variações residuais e análise de inferência.

A análise gráfica é uma ferramenta importante que avalia a distribuição dos dados, permitindo a observação geral dos valores e sua heterogeneidade. Baseado nos resultados apresentados é possível identificar a presença de *outliers* e de variáveis que interferem no resultado de outras variáveis (relações), auxiliando na escolha do melhor modelo estatístico (LOVATTO *et al.*, 2007). Esse mecanismo pode

ser imprescindível para a fase de interpretação do conjunto dos dados, pois apresenta uma ideia da distribuição geral das informações. Conforme recomenda Sauvant *et al.* (2005;2008), as relações inter e intra-experimentos também devem ser consideradas, pois permite observar o grau de independência entre as variáveis.

Considerar no modelo estatístico o efeito de cada experimento é um ponto importante na meta-análise (ST-PIERRE, 2007). As condições experimentais de cada trabalho são distintas, pois possuem diferenças no tamanho amostral (n) e na variabilidade (variância). St-Pierre (2001) mostra a importância da inclusão do efeito do experimento no modelo estatístico, pois há diferenças inerentes ao estado fisiológico dos animais, nutrição, ambiência das instalações, unidades experimentais, delineamentos, técnicas de mensuração, entre outros. Todas essas condições desuniformes encontradas entre os experimentos são desconhecidas. Por essa razão, há a necessidade de considerar essa heterogeneidade experimental como “bloco”, inserindo-o no modelo como um efeito aleatório em procedimentos mistos. Não considerar o efeito dos experimentos (variações inter-experimentos) no modelo estatístico pode levar a conclusões equivocadas. As variações intra-experimentais também são de suma importância para a definição de um modelo analítico fidedigno e não viesado. Um fator que é fonte de variação intra-experimental comumente presente em meta-análises com frangos de corte é a idade dos frangos, pois há diferença entre as idades de avaliação nos diferentes experimentos, e esse é um fator de extrema influência nos dados de desempenho já que o frango cresce muito num curto espaço de tempo.

Após a definição do modelo estatístico com os ajustes necessários, é conveniente realizar diferentes procedimentos pós-analíticos, como testes de distribuição residual. Eles permitem conhecer melhor certos limites da análise realizada e saber se há necessidade de realizar novos ajustes.

2.2 Uso de aditivos alternativos aos antibióticos

2.2.1 Administração de antibióticos

A preocupação com a resistência bacteriana causada pelo uso de doses subterapêuticas de antimicrobianos é crescente, tornando-se um problema global que afeta a saúde e o desenvolvimento de todas as nações. Para tratar dessa temática é necessária uma abordagem integrada, quer seja na medicina humana, ou veterinária,

como em agronomia, uma vez que podem surgir bactérias resistentes a medicamentos que possam ser comuns em humanos, animais ou no meio ambiente.

O uso de antimicrobianos melhoradores de desempenho no setor avícola, proporcionou avanços na produção de frangos, e se tornou responsável pela melhora da conversão alimentar, aumento da taxa de crescimento e na prevenção de doenças. Os melhoradores de desempenho são classificados de acordo com a sua família química, seu modo de ação e sobre a espécie de bactéria em que o mesmo atuará (MEHDI *et al.*, 2018).

De acordo com Palermo-Neto *et al.* (2017), os antimicrobianos são substâncias químicas produzidas por microrganismos (semissintéticos ou sintetizados em laboratório) que podem ter o mecanismo de ação bactericida, *i.e.* capazes de matar alguns microrganismos; ou bacteriostático, impedindo o crescimento e a multiplicação bacteriana. Os antimicrobianos, quimioterápicos ou antibióticos, podem ser diferenciados de acordo com a estrutura química, ação biológica (bacteriostática ou bactericida) e mecanismo de ação (GIGUÈRE *et al.*, 2010).

Os antibióticos compõem os aditivos antimicrobianos específicos chamados de promotores de crescimento que incluem os antibióticos propriamente ditos: substâncias produzidas por fungos, leveduras ou bactérias que atuam contra bactérias (SILVA, 2000). Entretanto, há uma tendência mundial de banimento do uso de doses sub-terapêuticas de promotores de crescimento na produção animal.

Atualmente o conceito de “One Health” (Saúde única) está sendo abordada no plano de ação global da Tripartite, formada pela Organização Mundial da Saúde – OMS, Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação – FAO e a Organização de Saúde Animal – OIE, para o enfrentamento da resistência sob as perspectivas associadas de saúde humana, animal e ambiental. A ação também sugere uso racional de antimicrobianos, como por exemplo: uso de antimicrobianos apenas para fins terapêuticos, respeitando a dosagem e a duração do tratamento, bem como o período de carência, entre outros.

Estima-se que o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento seja cada vez mais restrito, tornando-se necessária à busca por alternativas eficientes que possam substituir essas substâncias, mas que ao mesmo tempo não causem perdas no desempenho de frangos de corte, ou pelo menos as minimizem.

2.2.2 Ácidos orgânicos

O crescimento na utilização de aditivos naturais em rações para aves vem ocorrendo ao longo dos últimos anos, devido à proibição de antimicrobianos, com consequente aumento na procura de alternativas. Entre as possibilidades, estão os ácidos orgânicos, compostos capazes de selecionar a microbiota intestinal benéfica e melhorar a eficiência alimentar e o desempenho de frangos.

Os ácidos orgânicos são ácidos que contêm em sua estrutura geral átomos de carbono. Destes, os ácidos carboxílicos fazem parte do grupo de ácidos que contêm uma ou mais carboxilas (COOH) em sua molécula, podendo ser incluídos os aminoácidos e os ácidos graxos. A cadeia de ácidos orgânicos pode ser dividida em ácido graxos de cadeia curta, média ou longa, de acordo com o número de carbonos. Porém, os ácidos orgânicos utilizados na nutrição animal são os ácidos graxos de cadeia curta (C1-C7) (DIBNER; BUTTIN, 2002; ADIL *et al.*, 2010) e cadeia média (VAN IMMERSEEL *et al.*, 2004).

O propósito da acidificação da dieta é inibir bactérias intestinais que causam danos na mucosa intestinal e competem com o hospedeiro pelos nutrientes provenientes da dieta. Segundo Khan e Iqbal (2015), os ácidos orgânicos são ácidos fracos e sua dissociação ocorre parcialmente, apresentando pKa (pH no qual o ácido é dissociado) entre 3 e 5.

Da mesma forma, Hassan *et al.* (2010) concluíram que a mistura de ácidos orgânicos (ácido fumárico, formato de cálcio, propionato de cálcio, sorbato de potássio, butirato de cálcio, lactato de cálcio e óleo vegetal hidrogenado) foram mais eficientes no controle da *E. coli* e *Salmonella* spp. da microbiota intestinal de frangos com 35 dias de idade quando comparados ao tratamento com adição de antimicrobianos (Enramicina ou Enduracidina).

Atualmente pode ser encontrada uma ampla variedade de ácidos orgânicos, com propriedades químicas e físicas variáveis, dos quais muitos estão disponíveis na forma de sais de sódio, potássio ou cálcio. Por se apresentarem de forma sólida, os sais proporcionam fácil manuseio durante o processo de fabricação de alimentos para os animais, além de ser mais solúvel em água, serem inodoros, menos corrosivos e voláteis (HUYGHEBAERT; DUCATELLE; IMMERSEEL, 2011).

2.2.3 Ácido butírico

O ácido butírico é utilizado na nutrição de frangos de corte para controlar problemas entéricos. De acordo com Dalmasso *et al.* (2008), o ácido butírico ou ácido butanoico é um ácido carboxílico, o qual possui, além da atividade antimicrobiana, influência no desenvolvimento do epitélio intestinal. O ácido butírico estimula o crescimento celular, a diferenciação de células normais e a apoptose (morte celular precoce) de células tumorais (CANANI, 2011), dessa maneira, proporciona melhoras no desempenho e a eficiência alimentar.

O ácido butírico também pode estar disponível como sais de sódio (ELNESR; ROPY; ABDEL-RAZIK, 2018) e cálcio (BORNE *et al.*, 2015). Quando comparados com o ácido butírico em sua forma livre, os sais apresentam vantagens, tais como, devido sua forma sólida se tornam menos voláteis, não apresentam odor, além de exibirem fácil manipulação durante o processo de fabricação de alimentos para animais como aditivos.

Atualmente encontram-se disponíveis no mercado dois tipos de apresentação do ácido butírico, o protegido e o livre. Nos produtos protegidos, a proteção pode ser realizada pela esterificação do ácido com glicerídeo, comumente conhecido como BAG (Glicerídeos do Ácido Butírico) ou pelo encapsulamento do ácido butírico ou de seus sais (DEEPA *et al.*, 2018). O ácido apresentado em forma livre é o ácido butírico propriamente dito, ou seja, desprotegido (ABDELQADER; AL-FATAFTAH, 2016; RAZA *et al.*, 2017; JAZI *et al.*, 2018; RAZA *et al.*, 2019). Estudos anteriores apontam a diversidade com que o ácido butírico é testado, como protegido ou livre, incluído nos ingrediente da ração ou em água de bebida (SMULIKOWSKA *et al.*, 2009; MEHRDAD *et al.*, 2011; SAYRAFI *et al.*, 2011; JERZSELE *et al.*, 2012; CHAMBA *et al.*, 2014; LEVY *et al.*, 2015; KACZMAREK *et al.*, 2016; EL-GHANY *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2017; RAZA *et al.*, 2019).

Ainda existem estudos que avaliam diferentes doses de ácido butírico para frangos de corte (LEESON *et al.*, 2005; PANDA *et al.*, 2009; RAHMATIAN *et al.*, 2010; MEHRDAD *et al.*, 2011; SAYRAFI *et al.*, 2011; CZERWIŃSKI *et al.*, 2012; CHAMBA *et al.*, 2014; LAKSHMI; SUNDER, 2015; YANG *et al.*, 2016; BEDFORD *et al.*, 2017); porém, ainda não há um consenso sobre o nível satisfatório.

Um ponto de majoritária importância que ainda permanece sem resposta é se de fato o ácido butírico pode melhorar o desempenho de frangos de corte, e quais são os pontos que determinam tanta contraditória na literatura. Diversos estudos mostram

que o ácido butírico pode melhorar o desempenho dos frangos (PANDA *et al.*, 2009; TAHERPOUR *et al.*, 2009; ADIL *et al.*, 2010; POURAZIZ; SHAHRYAR; CHEKANI-AZAR, 2013; CHAMBA *et al.*, 2014; EDMONDS; JOHAL; MORELAND, 2014; LAKSHMI; SUNDER, 2015; JAZI *et al.*, 2018; SAKI *et al.*, 2018; RAZA *et al.*, 2019), mas de maneira oposta, outros tantos não verificaram essa eficácia (RAHMATIAN *et al.*, 2010; MEHRDAD *et al.*, 2011; SAYRAFI *et al.*, 2011; CZERWIŃSKI *et al.*, 2012; BARBIERI *et al.*, 2015; QAISRANI *et al.*, 2015; KACZMAREK *et al.*, 2016; BEDFORD; GONG, 2018; HEJDYSZ *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2019; MAKLED *et al.*, 2019).

Diante do exposto, o Capítulo II tem como objetivo estimar por meio de um estudo meta-analítico o efeito do ácido butírico como alternativa aos antibióticos sobre o desempenho produtivo de frangos de corte.

3 REFERENCIAS

ABDELQADER, A.; AL-FATAFTAH, A.-R. Effect of dietary butyric acid on performance, intestinal morphology, microflora composition and intestinal recovery of heat-stressed broilers. **Livestock Science**, v. 183, p.78-83, 2016. DOI 10.1016/j.livsci.2015.11.026.

ADIL, S.; BANDAY, T.; BHAT, G. A.; MIR, M. S.; REHMAN, M. Effect of dietary supplementation of organic acids on performance, intestinal histomorphology, and serum biochemistry of broiler chicken. **Veterinary Medicine International**, v. 2010, p.1-7, 2010. DOI 10.4061/2010/479485

BARBIERI, A.; POLYCARPO, G.V.; CARDOSO, R. G. A.; SILVA, K. M.; DADALT, J. C.; MADEIRA, A. M. B. N.; SOUSA, R. L. M.; ALBUQUERQUE, R.; POLYCARPO, V. C. C. Effect of probiotic and organic acids in an attempt to replace the antibiotics in diets of broiler chickens challenged with *Eimeria spp.* **International Journal Of Poultry Science**, v. 14, n. 11, p.606-614, 2015. DOI 10.3923/ijps.2015.606.614.

BEDFORD, A.; GONG, J. Implications of butyrate and its derivatives for gut health and animal production. **Animal Nutrition**, v. 4, n. 2, p.151-159, 2018. DOI 10.1016/j.aninu.2017.08.010.

BEDFORD, A.; YU, H.; SQUIRES, E. J.; LEESON, S.; GONG, J. Effects of supplementation level and feeding schedule of butyrate glycerides on the growth performance and carcass composition of broiler chickens. **Poultry Science**, v. 96, n. 9, p.3221-3228, 2017. DOI 10.3382/ps/pex098.

BORNE, J.J.G.C. VAN DEN; HEETKAMP, M.J.W.; BUYSE, J.; NIEWOLD, T.A. Fat coating of Ca butyrate results in extended butyrate release in the gastrointestinal tract of broilers. **Livestock Science**, v. 175, p. 96-100, 2015. DOI 10.1016/j.livsci.2015.02.016.

CANANI, R. B. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 12, p.1519-1528, 2011. DOI 10.3748/wjg.v17.i12.1519.

CHAMBA, F.; PUYALTO, M.; ORTIZ, A.; TORREALBA, H.; MALLO, J. J.; RIBOTY, R. Effect of partially protected sodium butyrate on performance, digestive organs, intestinal villi and *E. coli* development in broilers chickens. **International Journal of Poultry Science**, v. 13, n. 7, p.390-396, 2014. DOI 10.3923/ijps.2014.390.396.

CZERWIŃSKI, J.; HOJBERG, O.; SMULIKOWSKA, S.; ENGBERG, R. M.; MIECZKOWSKA, A. Effects of sodium butyrate and salinomycin upon intestinal microbiota, mucosal morphology and performance of broiler chickens. **Archives Of Animal Nutrition**, v. 66, n. 2, p.102-116, 2012. DOI 10.1080/1745039x.2012.663668.

DALMASSO, G.; NGUYEN, H. T. T.; YAN, Y.; CHARRIER-HISAMUDDIN, L.; SITARAMAN, S. V.; MERLIN, D. Butyrate transcriptionally enhances peptide transporter pept1 expression and activity. **Plos One**, v. 3, n. 6, p.1-14, 2008. DOI 10.1371/journal.pone.0002476.

DEEPA, K.; PURUSHOTHAMAN, M. R.; VASANTHAKUMAR, P.; SIVAKUMAR, K. Butyric acid as an antibiotic substitute for broiler chicken a review. **Advances In Animal And Veterinary Sciences**, v. 6, n. 1, p.63-69, 2018. DOI 10.17582/journal.aavs/2018/6.2.63.69.

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

EDMONDS, M. S.; JOHAL, S.; MORELAND, S. Effect of supplemental humic and butyric acid on performance and mortality in broilers raised under various environmental conditions. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 23, n. 2, p.260-267, 2014. DOI 10.3382/japr.2013-00901.

EL-GHANY, W. A. A.; AWAAD, M. H.; NASEF, S. A.; GABER, A. F. Effect of sodium butyrate on *Salmonella Enteritidis* infection in broiler chickens. **Asian Journal of Poultry Science**, v. 10, n. 2, p.104-110, 2016. DOI 10.3923/ajpsaj.2016.104.110.

ELNESR, S. S.; ROPY, A.; ABDEL-RAZIK, A. H. Effect of dietary sodium butyrate supplementation on growth, blood biochemistry, haematology and histomorphometry of intestine and immune organs of Japanese quail. **Animal**, v. 13, n. 06, p.1234-1244, 2018. DOI 10.1017/s1751731118002732.

FISHER, R. A. **Statistical methods for research workers**. 4. ed. London: Oliver & Boyd, 1932.

GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J. F.; BAGGOT, J. D.; WALKER, R. D.; DOWLING, P. M. **Terapia Antimicrobiana em medicina veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 26-42.

GORBACH, S. L. Antimicrobial use in animal feed : time to stop. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 16, p. 1202–1203, 2001.

HASSAN, H. M. A.; MOHAMED, M. A.; YOUSSEF, A. W.; HASSAN, E. R. Effect of using organic acids to substitute antibiotic growth promoters on performance and intestinal microflora of broilers. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 23, n. 10, p.1348-1353, 2010. DOI 10.5713/ajas.2010.10085

HEJDYSZ, M.; KACZMAREK, S.; JÓZEFIAK, D.; JAMROZ, D.; RUTKOWSKI, A. Effect of different medium chain fatty acids, calcium butyrate, and salinomycin on performance, nutrient utilization, and fermentation products in gastrointestinal tracts of broiler chickens. **Journal of Animal and Plant Sciences**, v. 28, p. 377–387, 2018.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2008.

HUYGHEBAERT, G.; DUCATELLE, R.; IMMERSEEL, F. V. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. **The Veterinary Journal**, v. 187, n. 2, p.182-188, 2011. DOI 10.1016/j.tvjl.2010.03.003.

JAZI, V.; FOROOZANDEH, A. D.; TOGHYANI, M.; DASTAR, B.; REZAIIE KOOCHAKSARAIE, R.; TOGHYANI, M. Effects of *Pediococcus acidilactici*, mannan-oligosaccharide, butyric acid and their combination on growth performance and intestinal health in young broiler chickens challenged with *Salmonella Typhimurium*. **Poultry Science**, v. 97, n. 6, p.2034-2043, 2018. DOI 10.3382/ps/pey035.

JERZSELE, A.; SZEKER, K.; CSIZINSZKY, R.; GERE, E.; JAKAB, C.; MALLO, J. J.; GALFI, P. Efficacy of protected sodium butyrate, a protected blend of essential oils, their combination, and *Bacillus amyloliquefaciens* spore suspension against artificially induced necrotic enteritis in broilers. **Poultry Science**, v. 91, n. 4, p.837-843, 2012. DOI 10.3382/ps.2011-01853.

KACZMAREK, S. A.; BARRI, A.; HEJDYSZ, M.; RUTKOWSKI, A. Effect of different doses of coated butyric acid on growth performance and energy utilization in broilers. **Poultry Science**, v. 95, n. 4, p. 851-859, 2016. DOI 10.3382/ps/pev382.

KHAN, S. H.; IQBAL, J. Recent advances in the role of organic acids in poultry nutrition. **Journal of Applied Animal Research**, v. 44, n. 1, p.359-369, 2015. DOI 10.1080/09712119.2015.1079527

LAKSHMI K. V.; SUNDER, G. S. Supplementation of propionic acid (pa), butyric acid (ba) or antibiotic (ab) in diets and their influence on broiler performance, carcass parameters and immune response. **International Journal of Science and Research**, v. 4, n. 3, p. 1002-1006, 2015.

LEESON, S.; NAMKUNG, H.; ANTONGIOVANNI, M.; LEE, E. H. Effect of butyric acid on the performance and carcass yield of broiler chickens. **Poultry Science**, v. 84, n. 9, p.1418-1422, 2005. DOI 10.1093/ps/84.9.1418.

LEVY, A. W.; KESSLER, J. W.; FULLER, L.; WILLIAMS, S.; MATHIS, G. F.; LUMPKINS, B.; VALDEZ, F. Effect of feeding an encapsulated source of butyric acid (ButiPEARL) on the performance of male Cobb broilers reared to 42 d of age. **Poultry Science**, v. 94, n. 8, p.1864-1870, 2015. DOI 10.3382/ps/pev130.

- LIU, J. D.; BAYIR, H. O.; COSBY, D. E.; COX, N. A.; WILLIAMS, S. M.; FOWLER, J. Evaluation of encapsulated sodium butyrate on growth performance, energy digestibility, gut development, and *Salmonella* colonization in broilers. **Poultry Science**, v. 96, n. 10, p.3638-3644, 2017. DOI 10.3382/ps/pex174.
- LIU, J. D.; LUMPKINS, B.; MATHIS, G.; WILLIAMS, S. M.; FOWLER, J. Evaluation of encapsulated sodium butyrate with varying releasing times on growth performance and necrotic enteritis mitigation in broilers. **Poultry Science**, v. 98, n. 8, p.3240-3245, 2019. DOI 10.3382/ps/pez049.
- LOVATTO, P. A.; LEHNEN, C. R.; ANDRETTA, I.; CARVALHO, A. D.; HAUSCHILD, L. Meta-análise em pesquisas científicas: enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p.285-294, 2007. DOI 10.1590/s1516-35982007001000026.
- MAKLED, M. N.; ABOUELEZZ, K. F. M.; GAD-ELKAREEM, A. E. G.; SAYED, A. M. Comparative influence of dietary probiotic, yoghurt, and sodium butyrate on growth performance, intestinal microbiota, blood hematology, and immune response of meat-type chickens. **Tropical Animal Health and Production**, v. 51, n. 8, p.2333-2342, 2019. DOI 10.1007/s11250-019-01945-8.
- MARSHALL, B. M.; LEVY, S. B.. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 4, p.718-733, 2011. DOI 10.1128/cmr.00002-11.
- MEHDI, Y.; LÉTOURNEAU-MONTMINY, M. P.; GAUCHER, M. L.; CHORFI, Y.; SURESH, G.; ROUISSI, T.; BRAR, S. K.; CÔTÉ, C.; RAMIREZ, A. A.; GODBOUT, S. Use of antibiotics in broiler production: global impacts and alternatives. **Animal Nutrition**, v. 4, n. 2, p. 170-178, 2018. DOI 10.1016/j.aninu.2018.03.002.
- MEHRDAD, I.; SHAHABODIN, G.; MONA, Z.; REZA, R. The effect of butyric acid glycerides on performance and some bone parameters of broiler chickens. **African Journal of Biotechnology**, v. 10, n. 59, p.12782-12788, 2011. DOI 10.5897/ajb11.1148.
- MORENO-BONDI, M. C.; MARAZUELA, M. D.; HERRANZ, S.; RODRIGUEZ, E. An overview of sample preparation procedures for LC-MS multiclass antibiotic determination in environmental and food samples. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 395, n. 4, p.921-946, 2009. DOI /10.1007/s00216-009-2920-8.
- PALERMO-NETO, J. **Resistência bacteriana aos antimicrobianos**. Palestra proferida em Brasília – DF, 21 ago. 2017.
- PANDA, A. K.; RAO, S. V. R.; RAJU, M. V. L. N.; SUNDER, G. S. Effect of butyric acid on performance, gastrointestinal tract health and carcass characteristics in broiler chickens. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 22, n. 7, p.1026-1031, 2009. DOI 10.5713/ajas.2009.80298.
- POCINHO, M. **Lições de metanálise**. 2008. Disponível em: <https://docplayer.com.br/1715804-Licoes-de-metanalise.html>. Acesso em: 28 ago. 2019.

POLYCARPO, G. V.; ANDRETTA, I.; KIPPER, M.; CRUZ-POLYCARPO, V. C.; DADALT, J. C.; RODRIGUES, P. H. M.; ALBUQUERQUE, R. Meta-analytic study of organic acids as an alternative performance-enhancing feed additive to antibiotics for broiler chickens. **Poultry Science**, v. 96, n. 10, p.3645-3653, 2017. DOI 10.3382/ps/pex178.

POURAZIZ, S.; AGHDAM SHAHRYAR, H.; CHEKANI-AZAR, S. Effects of dietary *saccharomyces cerevisiae* and butyric acid glycerides on performance and serum lipid level of broiler chickens. **Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi**, p.903-907, 2013. DOI 10.9775/kvfd.2013.9074.

QAISRANI, S. N.; VAN KRIMPEN, M. M.; KWAKKEL, R. P.; VERSTEGEN, M. W. A.; HENDRIKS, W. H. Diet structure, butyric acid, and fermentable carbohydrates influence growth performance, gut morphology, and cecal fermentation characteristics in broilers. **Poultry Science**, v. 94, n. 9, p.2152-2164, set. 2015. DOI 10.3382/ps/pev003.

RAHMATIAN, R.; IRANI, M.; JOUYBARI, M. G.; POUR, V. R.; RAHMANI, Z. Investigation of oocyst count and performance affected by butyric acid and salinomycin in broiler. Investigation of oocyst count and performance affected by butyric acid and salinomycin in broiler, **Journal of Cell and Animal Biology** v. 4, n. 7, p. 5, 2010.

RAZA, M.; BISWAS, A.; MANDAL, A. B.; YADAV, A. S. Effect of dietary supplementation of butyric acid on growth performance and intestinal microbial load in broiler chickens. **Animal Nutrition And Feed Technology**, v. 17, n. 2, p.353-359, 2017. DOI 10.5958/0974-181x.2017.00034.8.

RAZA, M.; BISWAS, A.; MIR, N. A.; MANDAL, A. B. Butyric acid as a promising alternative to antibiotic growth promoters in broiler chicken production. **The Journal of Agricultural Science**, v. 157, n. 1, p.55-62, 2019. DOI 10.1017/s0021859619000212.

SAKI, A. A.; KHORAMABADI, V.; NOURIAN, A. R.; ZAMANI, P. Immune response, blood parameters and growth performance in broiler fed reduced protein diet supplemented with β -hydroxy- β -methyl butyrate and conjugated linoleic acid. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, v. 40, n. 1, p. 1-6, 30 abr. 2018. DOI 10.4025/actascianimsci.v40i1.38000.

SANTOS, E. J. F.; CUNHA, M. Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: estratégias metodológicas. **Millenium**, v. 44, p. 85–98, 2013.

SAUVANT, D.; SCHMIDELY, P.; DAUDIN, J. J.; INAPG, I.; INAPG, I. Les méta-analyses des données expérimentales : applications en nutrition animale. **Inra Productions Animales**, p. 12, 2005.

SAUVANT, D.; SCHMIDELY, P.; DAUDIN, J. J.; ST-PIERRE, N. R. Meta-analyses of experimental data in animal nutrition. **Animal**, v. 2, n. 8, p. 1203–1214, 2008.

SAYRAFI, R.; SOLTANALINEJAD, F.; SHAHROOZ, R.; RAHIMI, S. Effects of butyric acid glycerides and antibiotic growth promoter on the performance and intestinal

histomorphometry of broiler chickens. **Journal of Food, Agriculture & Environment**, v. 9, p. 285–288, 2011.

SIKANDAR, A.; ZANEB, H.; YOUNUS, M.; MASOOD, S.; ASLAM, A.; KHATTAK, F.; ASHRAF, S.; YOUSAF, M. S.; REHMAN, H. Effect of sodium butyrate on performance, immune status, microarchitecture of small intestinal mucosa and lymphoid organs in broiler chickens. **Asian-australasian Journal of Animal Sciences**, v. 30, n. 5, p.690-699, 2017. DOI 10.5713/ajas.16.0824.

SILVA, E. N. Antibióticos intestinais naturais: bacteriocinas. *In*: SIMPÓSIO SOBRE ADITIVOS ALTERNATIVOS NA NUTRIÇÃO ANIMAL, 2000, Campinas. **Anais[...]**. Campinas: CABN, 2000. p. 15-24.

SIMPSON, R. J. S.; PEARSON, K. Report on certain enteric fever inoculations statistics. **The British Medical Journal**, v. 5, p. 1243–1246, 1904.

SMITH, M. L.; GLASS, G. V. Meta-Analys of Psychotherapy Outcome Studies. **American Psychologist**, v. 32, p. 752-760, 1977.

SMULIKOWSKA, S.; CZERWIŃSKI, J.; MIECZKOWSKA, A.; JANKOWIAK, J. The effect of fat-coated organic acid salts and a feed enzyme on growth performance, nutrient utilization, microflora activity, and morphology of the small intestine in broiler chickens. **Journal of Animal and Feed Sciences**, v. 18, n. 3, p.478-489, 2009. DOI 10.22358/jafs/66422/2009.

ST-PIERRE, N. R. Invited Review: Integrating Quantitative Findings from Multiple Studies Using Mixed Model Methodology. **Journal of Dairy Science**, v. 84, n. 4, p. 741–755, 2001.

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

TAHERPOUR, K.; MORAVEJ, H.; ADIBMORADI, M.; YAKHCHALI, B. Effects of dietary probiotic, prebiotic and butyric acid glycerides on performance and serum composition in broiler chickens. **African Journal of Biotechnology**, v. 8, p. 2329–2334, 2009.

TIMBERMONT, L.; LANCKRIET, A.; DEWULF, J.; NOLLET, N.; SCHWARZER, K.; HAESBROUCK, F.; DUCATELLE, R.; VAN IMMERSEEL, F. Control of *Clostridium perfringens*-induced necrotic enteritis in broilers by target-released butyric acid, fatty acids and essential oils. **Avian Pathology**, v. 39, n. 2, p. 117-121, 2010. DOI 10.1080/03079451003610586.

TIPPETT, L. H. C. **The methods of statistics**. London: Williams & Norgate, 1931.

VAN DEN BORNE, J. J. G. C.; HEETKAMP, M. J. W.; BUYSE, J.; NIEWOLD, T. A. Fat coating of Ca butyrate results in extended butyrate release in the gastrointestinal tract of broilers. **Livestock Science**, v. 75, p. 96–100, 2015.

VAN IMMERSEEL, F.; BUCK, J.; BOYEN, F.; BOHEZ, L.; PASMANS, F.; VOLF, J.; SEVCIK, M.; RYCHLIK, I.; HAESBROUCK, F.; DUCATELLE, R. Medium-chain fatty acids decrease colonization and invasion through hil a suppression shortly after

infection of chickens with salmonella enteric Sero var Enteritidis. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 70, n. 6, p. 3582-3587, 2004. DOI 10.1128/aem.70.6.3582-3587.2004.

WU, W.; XIAO, Z.; AN, W.; DONG, Y.; ZHANG, B. Dietary sodium butyrate improves intestinal development and function by modulating the microbial community in broilers. **Plos One**, v. 13, n. 5, p.1-21, 2018. DOI 10.1371/journal.pone.0197762.

YANG, G. L.; ZHANG, K. Y.; DING, X. M.; ZHENG, P.; LUO, Y. H.; BAI, S. P.; WANG, J. P.; XUAN, Y.; SU, Z. W.; ZENG, Q. F. Effects of dietary DL-2-hydroxy-4(methylthio)butanoic acid supplementation on growth performance, indices of ascites syndrome, and antioxidant capacity of broilers reared at low ambient temperature. **International Journal of Biometeorology**, v. 60, n. 8, p.1193-1203, 2016. DOI 10.1007/s00484-015-1114-7.

YATES F; COCHRAN W.G. The analysis of groups of experiments. **The Journal of Agricultural Science**, v. 28, n. 4, p. 556-80. 1938.

**CAPÍTULO II - META-ANÁLISE DE ÁCIDO BUTÍRICO COMO ADITIVO
MELHORADOR DE DESEMPENHO EM ALTERNATIVA AOS ANTIBIÓTICOS
SOBRE O DESEMPENHO DE FRANGOS DE CORTE**

1 INTRODUÇÃO

Com os avanços da produção avícola os antibióticos e quimioterápicos foram usados na alimentação de aves como substâncias promotoras de crescimento. Entretanto, o uso excessivo e indiscriminado de antimicrobianos podem originar microrganismos resistentes aos antibióticos em humanos (MARSHALL; LEVY, 2011). Por esse motivo, em 2006 a União Europeia optou por proibir o uso de antibióticos como promotores de crescimento na alimentação de animais (HUYGHEBAERT; DUCATELLE; IMMERSEEL, 2011).

Para substituir os antibióticos na alimentação animal, faz-se necessária a busca por aditivos naturais que sejam promissores, como é o caso dos ácidos orgânicos. Os ácidos graxos de cadeia curta apresentam efeitos positivos na saúde intestinal, pois criam um ambiente favorável para bactérias benéficas, melhoram a digestibilidade dos alimentos, imunidade e reduzem a inflamação do trato gastrointestinal (BEDFORD; GONG, 2018). Entre os ácidos graxos de cadeia curta, o ácido butírico tem sido extensivamente estudado, proporcionando maior ganho de peso, melhora da conversão alimentar e redução da mortalidade e dos impactos de doenças relacionadas ao intestino do frango (TIMBERMONT *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2017; SIKANDAR *et al.*, 2017). Apesar do crescente número de artigos publicados nos últimos anos sobre o tema, existem inúmeros resultados com inconsistência de informações sobre o efeito do ácido butírico. Estudos mostram que o ácido butírico pode melhorar o desempenho de frangos (SONG *et al.*, 2017; RAZA *et al.*, 2019), enquanto outros não verificaram os mesmos resultados significativos (SAYRAFI *et al.*, 2011; BARBIERI *et al.*, 2015). Também não há consenso quanto a dose de inclusão do ácido butírico e a forma na qual é testado: protegido ou livre, na ração ou na água de bebida (KACZMAREK *et al.*, 2016; JAZI *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2019).

Outro ponto refere-se ao baixo desafio microbiano nos experimentos, o qual é muitas vezes ignorado pelo pesquisador. Em um estudo meta-analítico, apenas 12% dos artigos avaliados foram conduzidos com frangos submetidos a algum desafio microbiano (POLYCARPO *et al.*, 2017). Apesar de obrigatória a presença de desafio microbiano para evidenciar o efeito de um antimicrobiano, pesquisas ainda são desenvolvidas em condições experimentais com baixa pressão sanitária, ocasionando possíveis equívocos quanto às conclusões dos tratamentos estudados. Outro problema refere-se ao desenvolvimento de trabalhos com desafio microbiológico desconhecido, gerando informações de baixa aplicabilidade.

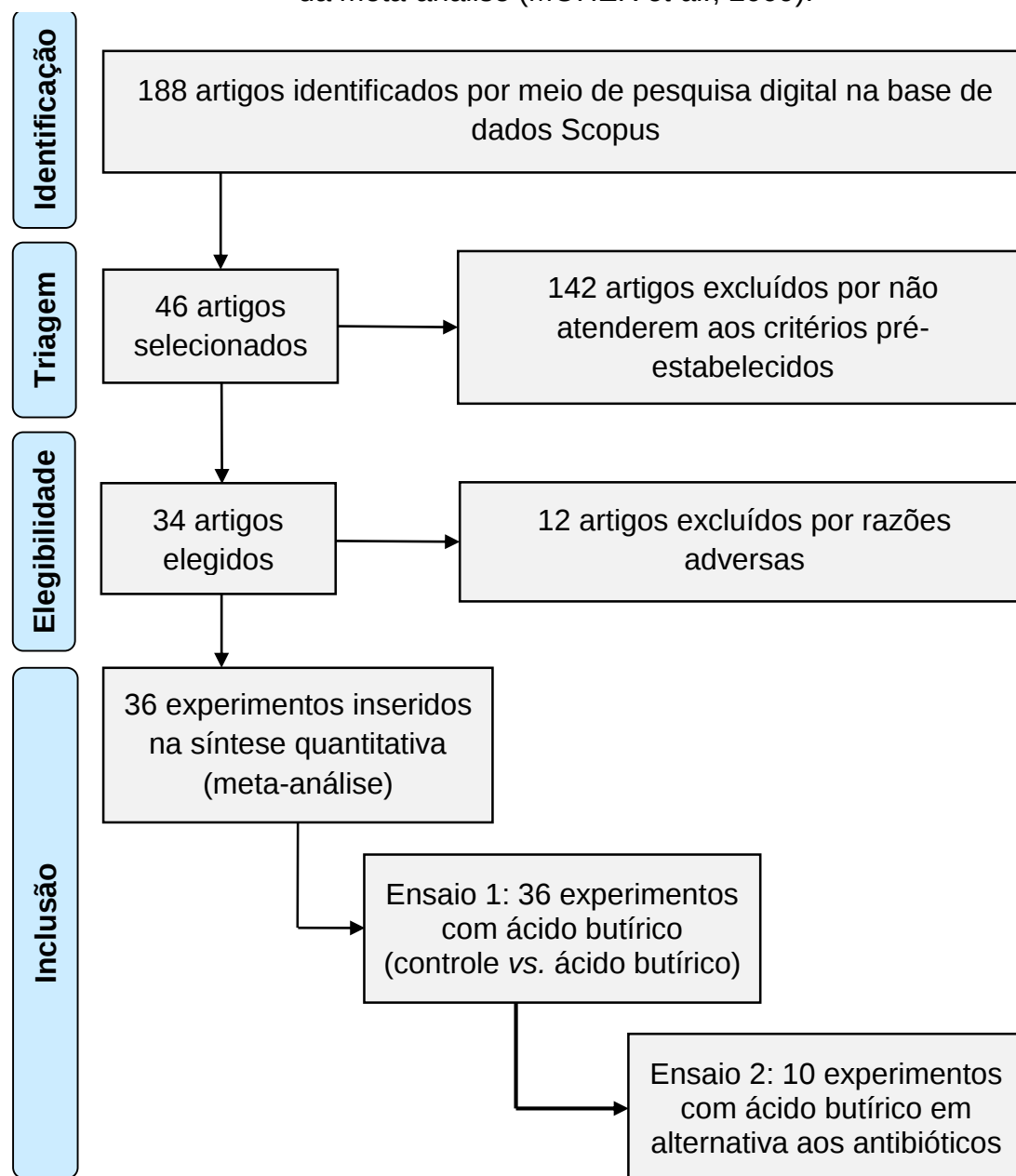
Mediante ao exposto, objetivou-se estimar por meio de um estudo meta-analítico o efeito do ácido butírico como aditivo melhorador de desempenho em alternativa aos antibióticos sobre o desempenho de frangos de corte, bem como estudar e quantificar os fatores que interferem nos resultados.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Busca e filtragem dos dados

Para a realização da meta-análise, a busca em meio digital por estudos incluiu artigos científicos publicados em revistas especializadas na base de dados Scopus. Em consequência do melhoramento genético avançado da avicultura e sua constante evolução, limitamos a busca entre os anos de 2014 a outubro de 2019. Três principais palavras-chave (*broiler*, *butyric acid* e *performance*) e seus sinônimos foram inseridos na estratégia de busca: ((TITLE-ABS-KEY (*broiler**) OR TITLE-ABS-KEY (*chick**)) AND DOCTYPE (ar) AND PUBYEAR > 2014) AND ((TITLE-ABS-KEY ("*butyric acid*") OR TITLE-ABS-KEY ("*butanoic acid*") OR TITLE-ABS-KEY (*butyrate*)) AND DOCTYPE (ar) AND PUBYEAR > 2014) AND ((ALL (*performance*) OR ALL ("*body weight*") OR ALL (*bw*) OR ALL ("*average daily gain*") OR ALL (*adg*) OR ALL ("*weight gain*") OR ALL ("*average daily feed intake*") OR ALL (*adfi*) OR ALL ("*feed intake*") OR ALL ("*feed consumption*") OR ALL ("*feed conversion*") OR ALL ("*feed to gain*") OR ALL ("*feed efficiency*") OR ALL ("*gain to feed*") OR ALL (*mortality*) OR ALL (*viability*)) AND DOCTYPE (ar) AND PUBYEAR > 2014). O uso de sinônimos amplia o alcance da busca por artigos que irão compor o banco de dados. Foram criados três critérios para a seleção, sendo estes: 1) experimentos *in vivo* com frangos de corte, 2) aves suplementadas com ácido butírico e 3) apresentar dados de desempenho zootécnico (ganho de peso, consumo de ração, conversão alimentar e viabilidade). Depois de identificados, os estudos foram criteriosamente avaliados quanto a sua qualidade e relevância com os critérios pré-estabelecidos. Posteriormente, os estudos selecionados foram submetidos ao processo de filtragem para controlar e assegurar a qualidade de cada publicação selecionada para a análise (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma das informações dentro do processo de revisão sistemática da meta-análise (MOHER *et al.*, 2009).



Fonte: Elaborado pela autora.

Após a busca na Scopus, foram identificados 188 artigos, sendo 142 desconsiderados por não atenderem aos critérios pré-estabelecidos de seleção, restando 46 artigos. Durante o processo de elegibilidade, foram excluídos 12 artigos de acordo com os critérios: nove artigos foram eliminados em função da administração de antibióticos ou quimioterápicos nas dietas, via inclusão como ingrediente na ração ou premix, os quais podem interferir no efeito do ácido butírico, exceto nos casos em que os antibióticos foram usados como tratamento (controle positivo); um artigo foi

excluído devido ao ácido butírico estar associado no mesmo tratamento a um aditivo fitogênico, impossibilitando identificar qual foi a contribuição do ácido butírico dentro do tratamento (duas fontes de variação); e dois artigos foram desconsiderados por apresentarem os dados de desempenho em gráficos, impedindo coleta dos dados (ausência dos números). Após a subtração dos 12 artigos, 34 artigos foram inseridos no banco de dados, totalizando 36 experimentos para a realização da meta-análise. Trinta e seis (36) experimentos foram utilizados para avaliar o efeito do ácido butírico, *i.e.*, tratamento controle contra tratamento suplementado com ácido butírico (ensaio 1). Do total de 36 experimentos foi selecionado um subgrupo de 10 experimentos, os quais também continham um tratamento controle positivo contendo antibiótico para avaliar o efeito do ácido butírico como alternativa aos promotores de crescimento (ensaio 2). Houve a preocupação de avaliar os experimentos com antibióticos separadamente, dividindo a análise em dois ensaios, para que não houvesse um desbalanço acentuado no número de observações e consequentemente nos graus de liberdade entre tratamentos, afim de evitar incoerências durante a interpretação dos testes de comparação de médias ajustadas.

2.2 Sistematização e codificação dos dados

Todas as informações disponíveis nos artigos selecionados passíveis de aplicação aos objetivos da meta-análise foram criticamente exploradas, extraídas e registradas em uma planilha eletrônica online. Os tratamentos foram dispostos nas linhas e as variáveis exploratórias nas colunas. Algumas codificações foram utilizadas para agrupar características em comum, ou seja, associar grupos homogêneos que foram incluídos nos modelos estatísticos como fontes de variação. Cada experimento inserido no banco de dados foi codificado com um número sequencial para a identificação do efeito de cada experimento (efeito inter-experimental). Os grupos com respostas medidas repetidamente ao longo do tempo foram codificadas para a observação dos efeitos intra-experimento.

As principais codificações usadas para classificar os grupos de aditivos foram: 1- controle (sem aditivo), 2-ácido butírico, e 3- antibióticos. O desafio microbiano recebeu a seguinte codificação: 1- ausência de desafio (frangos não inoculados, -) e 2- presença de desafio (frangos inoculados, +).

2.3 Descrição do banco de dados

O banco de dados foi organizado em uma planilha de 378 linhas e 72 colunas constituída por 34 artigos (36 experimentos) publicados entre início de 2014 a outubro de 2019 (moda= 2016). Os experimentos incluídos no banco de dados totalizaram 13.218 frangos de corte, com uma média de 367 frangos por experimento (moda=120) e 95 frangos por tratamento (moda= 60). A duração média de cada período de avaliação foi de 23 dias, com tempo máximo e mínimo de 42 e 7 dias, respectivamente. A idade média inicial dos frangos foi de 10 dias (amplitude de 1 a 36 dias) e final de 32 dias (amplitude de 11 a 49 dias). As instalações utilizadas para o desenvolvimento dos experimentos foram de 17% conduzidos em piso, 22% em gaiolas e 61% não descreveram essa informação. Apenas 17% dos experimentos foram conduzidos com frangos inoculados com algum tipo de desafio microbiológico. A frequência relativa das linhagens (genéticas) utilizadas foi: 50% Ross, 14% Cobb, 11% Arbor Acres, 9% Hubbard, 3% outras linhagens e 8% dos experimentos não descreveram essa informação. O sexo das aves foi descrito em 80% dos experimentos, destes 8% eram mistos (fêmeas e machos submetidos aos mesmos tratamentos), 69% eram do sexo masculino, 3% eram fêmeas e 20% não especificaram essa informação. A frequência relativa dos países que conduziram os experimentos foi: 22% China, 11% Polônia e Iran, 8% Egito, 6% Canadá, Geórgia, Hungria e Paquistão e 3% Brasil, Índia, Iraque. Itália, Finlândia, Jordânia, Países Baixos, Espanha e Estados Unidos. Enquanto 58% dos experimentos continham dietas com baixo índice de fibras, em 31% foi utilizado algum ingrediente fibroso rico em polissacarídeos não amiláceos (PNA's) e em 11% não descreveram essa informação. As médias dos valores nutricionais das dietas foram: 3.077,1 kcal/kg de energia metabolizável, 20,2% de proteína bruta, 1,15% de lisina digestível, 0,86% de metionina digestível +cistina, 3,50% de fibra, 0,91% de cálcio, 0,71% de fósforo total, 0,43% de fósforo disponível, 10,32mg/Kg de dieta de cobre e 73,85 mg/Kg de dieta de zinco. As formas do ácido butírico encontradas nos experimentos que compuseram o banco de dados foram: livre (ácido butírico puro), butirato de cálcio, butirato de sódio, tributirina, DL-2-hydroxy-(4-methylthio) butanoic acid (DL-HMTBA) e β -hidroxi- β -metilbutirato (DL-HMB), sendo que em 36% dos experimentos utilizou-se o ácido butírico com alguma forma de proteção. Os antibióticos presentes no banco de dados que foram estudados como controle positivo foram: aureomicina, avilamicina, bacitracina, enrofloxacina, maduramicina, salinomicina e sulfametoxazol.

2.4 Análise dos dados

A análise dos dados incluiu a elaboração gráfica da dispersão dos dados, seguida da análise de inferência com nível de probabilidade de 5% realizada por meio do software SAS University Edition, versão 9.4 (SAS, 2019).

2.5 Análise gráfica, correlações e variações residuais

A análise gráfica foi utilizada para avaliar a estrutura da distribuição geral dos dados e, dessa maneira, a identificação da heterogeneidade das informações que compõe o banco de dados. Com base na avaliação visual de diferentes tipos de gráficos, foram estabelecidas hipóteses que contribuíram para a escolha do modelo estatístico. Como sugerido por Sauvant *et al.* (2005;2008) as relações inter e intra-estudos foram avaliadas. Foram testadas hipóteses de correlação (PROC CORR) para investigar relações entre variáveis que exercem influência sobre os resultados de desempenho, e com isso identificar e considerar fatores durante o ajuste dos modelos. A normalidade dos resíduos foi analisada pelo procedimento UNIVARIATE. Os desvios studentizados maiores que três(3) e menores que menos três (-3) foram considerados como outliers (LOVATTO *et al.*, 2007).

Em todas as análises de variância-covariância, o efeito do experimento foi inserido no modelo como uma variável classificatória de efeito aleatório (ST-PIERRE, 2001), devido a diferenças nas condições experimentais entre cada trabalho. Em vista disso, o procedimento MIXED foi utilizado como proposto por St-Pierre (2007). O efeito dos aditivos (grupos: controle, ácido butírico ou antibióticos) e do desafio microbiológico [presença (+) ou ausência (-)], bem como a interação entre eles, foram considerados como fatores de efeito fixo. As variáveis respostas analisadas foram: ganho de peso médio diário (GPD), consumo de ração diário (CRD), conversão alimentar (CA) e viabilidade (VB). Os dados extraídos dos experimentos foram obtidos em diferentes idades e, portanto, foram corrigidos pela idade média (média entre as idades inicial e final de cada avaliação), a qual foi inserida no modelo como uma covariável de efeito fixo (exceto para VB). Adicionalmente, para ajustar os dados de ganho de peso e de consumo de ração do ensaio 1, também foi usado o efeito de país (onde foi realizado o experimento) como uma variável classificatória de efeito fixo.

Foi calculada a variação do GPD e do CRD do ácido butírico ou dos antibióticos com relação ao grupo controle, expressas em porcentagem, dando origem ao Δ GPD e Δ CRD, respectivamente [i.e., Δ GPD = (((GPD do aditivo $\times$ 100) / GPD do controle)

- 100)]. A relação entre ΔGPD e ΔCRD foi estudada e ajustada em uma relação linear, como é apresentada a seguir:

$$\Delta\text{GPD}_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \times \Delta\text{CRD}_{ij} + S_i + b_i \times \Delta\text{CRD}_{ij} + e_{ij}$$

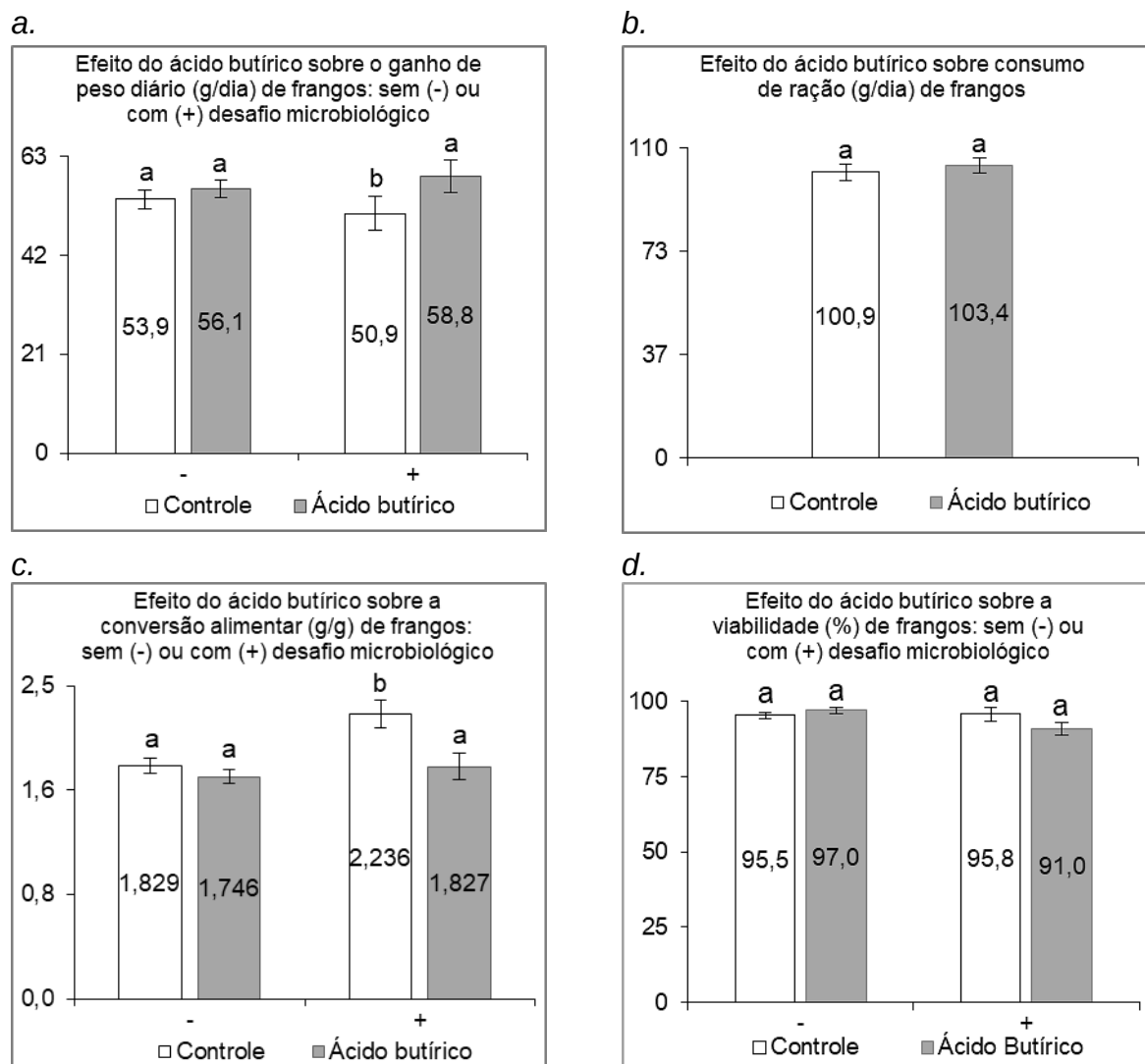
Interpretação dos efeitos fixos do modelo: o intercepto geral (β_0) mostra a variação de ganho de peso provocada pela suplementação do aditivo (ácido butírico ou antibiótico) quando a variação do consumo é igual a zero, podendo ser interpretado como um indicador de manutenção. A inclinação [slope (β_1)] indica a extensão da mudança de ΔGPD que está associada a ΔCRD dos frangos alimentados com ácido butírico ou antibióticos. A significância dos parâmetros de efeito fixo da regressão foi avaliada pelo teste t. Os parâmetros que compuseram a parte de efeitos aleatórios são: S_i = efeito do i-ésimo experimento, assumindo $\sim \text{iidN}(0, \sigma_S^2)$, b_i = efeito do experimento no coeficiente de regressão, assumido $\sim \text{iidN}(0, \sigma_b^2)$ e e_{ij} = erros residuais, assumidos $\sim \text{iidN}(0, \sigma_e^2)$. O S_i , B_i e o e_{ij} foram considerados como variáveis aleatórias independentes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Ensaio 1: controle *versus* ácido butírico

Constatou-se que a interação entre o ácido butírico e o desafio microbiológico foi significativa sobre o GPD (fig. 2a., $P = 0,046$) e CA (fig. 2c., $P = 0,014$). É possível observar que na ausência do desafio microbiológico as variáveis de desempenho não foram influenciadas pela suplementação do ácido butírico ($P > 0,05$). Por outro lado, os frangos desafiados e suplementados com ácido butírico apresentaram aumento de 13,4% no GPD e melhora de 18,3% na conversão alimentar. Os fatores avaliados não influenciaram ($P > 0,05$) o CRD (fig. 2b) e a VB (fig. 2d).

Figura 1 - Desempenho de frangos de corte suplementados com ácido butírico como aditivo melhorador de desempenho em alternativa aos antibióticos.



Fonte: Elaborado pela autora.

A interação do aditivo (ácido butírico) com o desafio microbiológico mostrou que a eficiência da utilização do ácido butírico como promotor de crescimento está associada à presença de bactérias patogênicas. Essa informação demonstra o potencial do ácido butírico em promover a integridade do trato gastrointestinal, justamente por diminuir a competição por nutrientes entre os frangos e os microrganismos. Dessa maneira, o ácido orgânico proporciona frangos mais resistentes a bactérias patogênicas, aprimorando a eficiência zootécnica a partir do equilíbrio da microbiota intestinal.

O ácido butírico é um ácido orgânico cuja função antimicrobiana está relacionada à redução do pH e à capacidade de liberar íons de hidrogênio de suas

carboxilas (CHERRINGTON *et al.*, 1991) a forma não dissociada do ácido atravessa a membrana celular da bactéria reduzindo o pH intracelular e inibindo seu crescimento. Dessa maneira, o ácido provoca a perda de energia celular da bactéria e interrompe funções metabólicas específicas como replicação e síntese de proteínas. Alguns estudos demonstraram a eficiência do ácido butírico como antimicrobiano sobre microrganismos mais sensíveis à redução de pH, como no caso de *Eimeria* spp. (ALI *et al.*, 2014; SONG *et al.*, 2017), *Salmonella* (VAN IMMERSEEL *et al.*, 2004, 2005; FERNANDEZ-RUBIO *et al.*, 2009; MENCONI *et al.*, 2013; CERISUELO *et al.*, 2014) e *Clostridium* (TIMBERMONT *et al.*, 2010; MOHAMED *et al.*, 2014), corroborando com os resultados desta pesquisa.

Além de antimicrobiano, o ácido butírico pode ser usado como fonte de energia dominante pelas células intestinais (DALMASSO *et al.*, 2008). Também influencia positivamente o desenvolvimento da mucosa intestinal por estimular o processo de mitose, aumentando a renovação celular e vilosidades intestinais, proporcionando maior área absorptiva e dessa forma, aumentando a absorção de nutrientes. Portanto, a ação antimicrobiana do ácido butírico acaba sendo positiva para a mucosa intestinal, favorecendo a saúde do epitélio intestinal. Isso pode explicar aumento do ganho de peso diário e a conversão alimentar dos frangos desafiados e suplementados com o aditivo.

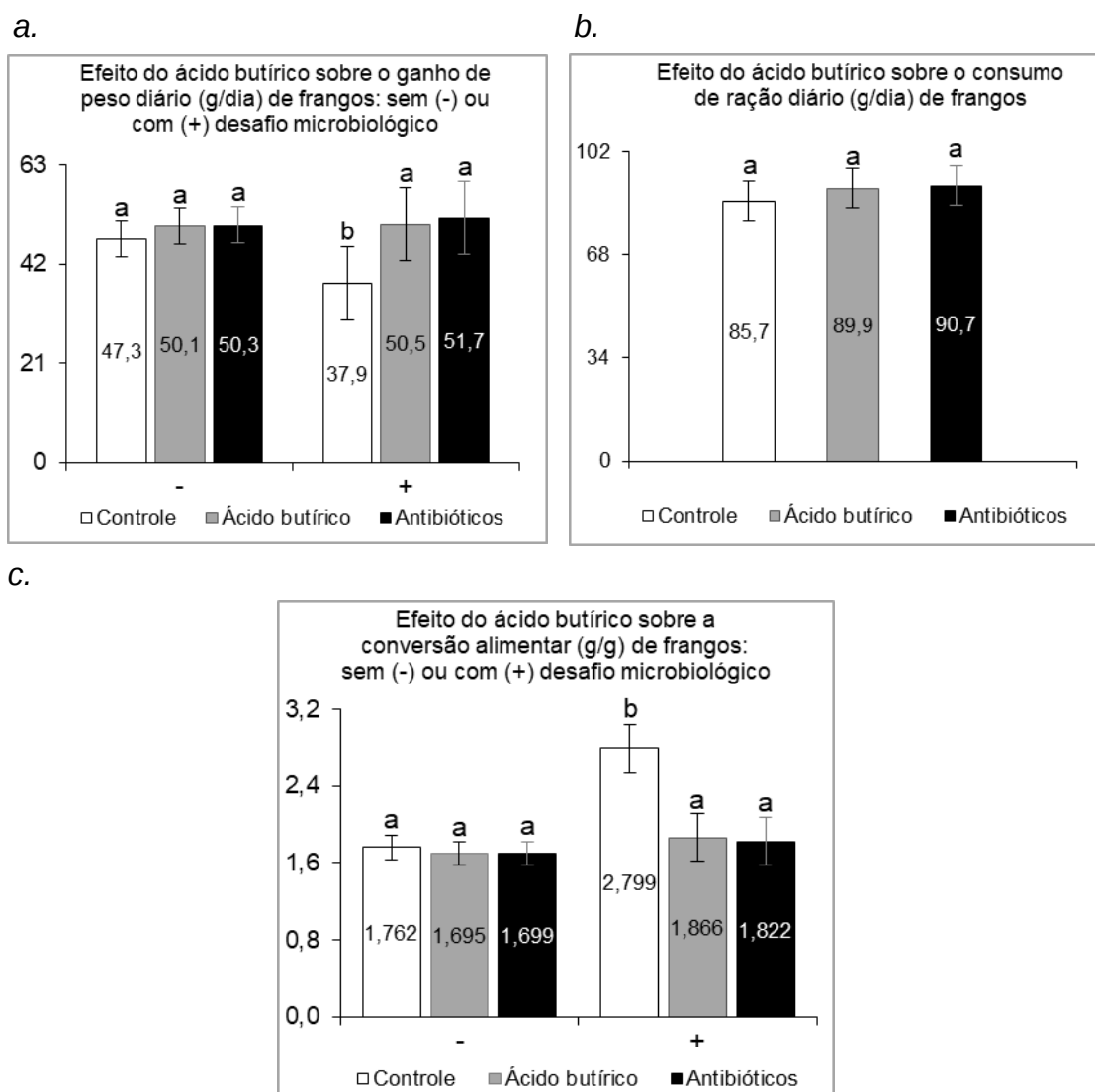
Neste estudo, a suplementação do ácido butírico não foi significativa para os frangos do grupo controle negativo, corroborando com alguns estudos que apresentaram resultados semelhantes (MAKLED *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2019; GONZALES-ORTIZ *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2018; PONTIN *et al.*, 2018). Estes resultados podem ser atribuídos à ausência da patogenia causada pela presença da bactéria, e dessa maneira, o ácido butírico não realiza suas funções com eficiência.

3.2 Ensaio 2: ácido butírico como alternativa aos antibióticos

Na análise dos experimentos que avaliaram antibióticos em alternativa ao ácido butírico, observa-se que o efeito dos aditivos interagiu com o desafio microbiológico sobre o GPD (fig. 3 a., $P = 0,042$) e a CA (fig. 3 c., $P = 0,008$). Novamente, na ausência do desafio microbiológico não foi observado efeito do ácido butírico sobre o GPD e CA ($P > 0,05$). Por outro lado, os frangos inoculados com agentes patogênicos e suplementados com ácido butírico ou antibióticos apresentaram incremento em comparação ao grupo controle de aproximadamente 24,9% ($P = 0,012$) e 26,7% ($P =$

0,006) no GPD, respectivamente. É importante destacar que não houve diferença entre o ácido butírico e os antibióticos sobre o GPD e sobre a CA ($P > 0,05$), confirmando o potencial desse ácido orgânico como melhorador de desempenho, e ratificando com fortes evidências de que o mesmo pode ser utilizado como substituto aos antibióticos promotores de crescimento em frangos de corte. Não houve efeito dos fatores testados sobre o consumo de ração (fig. 3b., $P = 0,448$). Em decorrência da pequena quantidade de experimentos que compreenderam o ensaio 2, não foi apresentado resultados da viabilidade, uma vez que os dados se apresentaram “intratáveis” após a análise.

Figura2 - Desempenho de frangos de corte suplementados com ácido butírico como aditivo melhorador de desempenho em alternativa aos antibióticos.



Fonte: Elaborado pela autora.

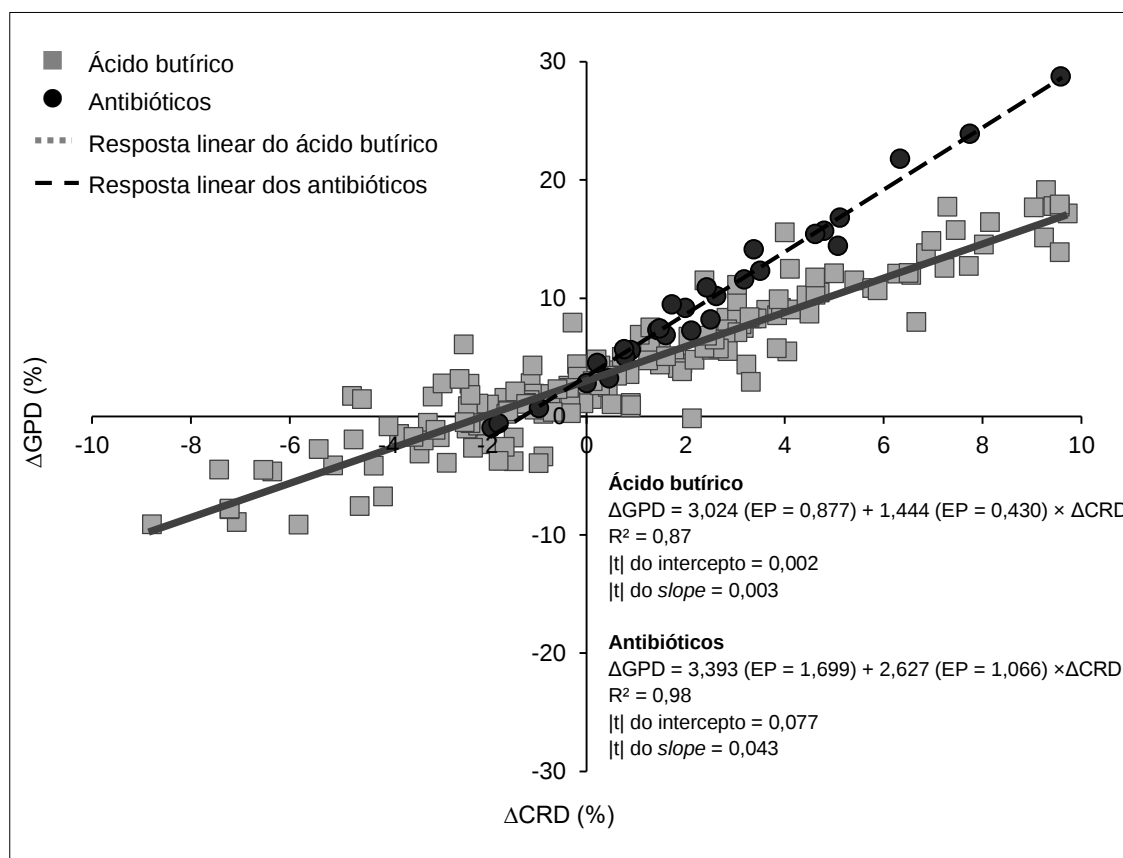
Além da função antimicrobiana, a dissociação do ácido butírico no intestino, produz glicoproteínas de mucina (principalmente MUC2) no epitélio intestinal, criando uma barreira de defesa na mucosa do cólon, que impede a colonização de bactérias patogênicas (BARCELO *et al.*, 2000; SCHAUBER *et al.*, 2003; VAN IMMERSEEL *et al.*, 2004). Dessa maneira, o ácido butírico favorece o desenvolvimento da mucosa intestinal, proporciona uma maior área absorptiva e, conseqüentemente, facilita a absorção de nutrientes com a prevenção e regeneração de lesões epiteliais. Isso resulta em concordância com diversos estudos que observaram que a adição de ácido butírico em dietas de frangos de corte influenciou significativamente no ganho de peso e na conversão alimentar (JAZI *et al.*, 2018; SAKI *et al.*, 2018; RAZA *et al.*, 2019); entretanto, outros estudos recentes não obtiveram resultados positivos (LIU *et al.*, 2017; BEDFORD; GONG, 2018; HEJDYSZ *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2018; MAKLED *et al.*, 2019). Após ser metabolizado no fígado, o ácido butírico é a principal fonte de energia para as células da camada superficial do intestino (enterócitos), necessárias para o desenvolvimento do tecido linfático associado ao intestino (FRIEDMAN; BARSHIRA, 2005). Além disso, após sua absorção, o butirato proporciona a absorção de sódio, potássio e água, responsável por conter desarranjos intestinais (LEONEL; ALVAREZ-LEITE, 2012).

3.3 Estudo da relação entre Δ CRD e Δ GPD

A relação entre Δ GPD e Δ CRD foi avaliada em frangos de corte suplementados com ácido butírico ou com antibióticos (Figura 4). Se igualarmos a zero o Δ CRD da equação do ácido butírico, o Δ GPD será de 3,02%, ou seja, será o valor do intercepto ($P = 0,002$). Em outras palavras, com o Δ CRD em zero, temos uma situação em que o consumo de ração diário do grupo controle é igual ao consumo de ração diário dos frangos suplementados com ácido butírico, e nessa situação o ganho de peso diário dos frangos suplementados com ácido butírico é de + 3,02% em relação ao grupo controle. Esse é um *insight* interessante, pois traz interpretações fisiológicas valiosas sobre o efeito do ácido butírico nos frangos. Se o consumo entre os grupos controle e ácido butírico é o mesmo, mas o ganho de peso é maior no tratamento com ácido butírico, podemos interpretar que o gasto com manutenção corporal é menor se o frango é alimentado com ácido butírico – menor destinação de nutrientes para manutenção e, conseqüentemente, maior sobra de nutrientes para ganho. Esse resultado pode estar relacionado ao maior aproveitamento de nutrientes da ração, advindo de uma melhor

saúde do trato gastrointestinal.

Figura 4 - Relação entre a variação no ganho de peso diário (Δ GPD) e a variação no consumo de ração diário (Δ CRD) em frangos de corte suplementados com ácido butírico ou antibióticos, com relação ao grupo controle.



Fonte: Elaborado pela autora

O uso de aditivos antimicrobianos possibilita o equilíbrio do ambiente intestinal ao reduzir o crescimento de microrganismos indesejáveis, proporcionando um ambiente intestinal favorável para a proliferação dos microrganismos desejáveis (ALBUQUERQUE, 2005), além de reduzir o consumo de ração (CZERWIŃSKI *et al.*, 2012), melhorar a eficiência alimentar (CHAMBA *et al.*, 2014; LAKSHMI; SUNDER, 2015) e aumentar o ganho de peso. Isso aponta que a melhora na conversão alimentar pode ser explicada pelo melhor aproveitamento e utilização dos nutrientes, apesar da mesma quantidade de alimento consumido (LEESON *et al.*, 2005).

O coeficiente de inclinação da reta foi significativo para aves alimentadas com ácido butírico ($P = 0,003$) ou com antibióticos ($P = 0,043$). A inclinação indica que Δ GPD é dependente da Δ CRD. Assim, à medida que o consumo de ração aumenta, promove

maior ganho de peso. Com o aumento do Δ CRD em 1%, ou seja, se os tratamentos suplementados consumirem 1% a mais de ração que o grupo controle, os frangos suplementados com ácido butírico ou antibióticos conseguem adquirir respectivamente 4,5% e 6,0% a mais de ganho de peso do que os frangos que não são suplementados (controle). Ou seja, quanto mais consumo de ração houver em relação ao grupo controle, mais ganho de peso haverá com a suplementação de ácido butírico ou antibióticos. Isso nos dá evidência que o estímulo ao consumo de ração é algo positivo quando temos frangos suplementados com esses aditivos. O maior *slope* da equação com antibióticos (2,63% contra 1,44% com ácido butírico) demonstra que o aumento de consumo de ração beneficia mais os frangos que recebem antibióticos. No entanto, o crescimento no ganho de peso com o aumento do consumo de ração no grupo do ácido butírico é muito interessante do ponto de vista zootécnico, pois a cada 1% de ração consumida a mais que o grupo controle, há um aumento no ganho de peso em 1,44% com relação ao mesmo grupo controle, representando uma relação de 0,69, que é uma conversão alimentar que demonstra claramente a superioridade biológica que o ácido butírico causa na fisiologia do frango. Recentemente Deepa *et al.* (2018) publicaram um trabalho de revisão sobre o uso do ácido butírico como substituto a antibiótico para frangos de corte, e elencaram alguns dos efeitos benéficos que podem ser atribuídos ao ácido butírico, sendo estes: a)efeito antimicrobiano, b)efeito do pH sobre a digesta intestinal, c)imunidade, d)absorção de minerais, e)efeito anticatabólico, f)proporciona efeito antioxidante (catalase) e g) efeitos positivos sobre a integridade intestinal. Assim, ações que estimulam um aumento no consumo de ração de aves suplementadas com ácido butírico tendem a beneficiar o frango, proporcionando melhores respostas de desempenho.

4 CONCLUSÃO

O desafio microbiológico tem forte influência na avaliação do ácido butírico, ficando clara a importância da presença de desafio para haver uma avaliação adequada. Em frangos que são submetidos à desafio microbiológico, o ácido butírico melhora o ganho de peso e a conversão alimentar, promovendo desempenho semelhante aos antibióticos.

Concluimos que o ácido butírico pode substituir os antibióticos promotores de crescimento.

5 REFERENCIAS

- ALBUQUERQUE, R. Antimicrobianos como promotores do crescimento. *In*: PALERMO NETO, J., SPINOSA, H. S., GORNIK, S. L. **Farmacologia aplicada a avicultura**. Rio de Janeiro: Roca, 2005.
- ALI, N.; ALKASSAR, S.; ALKASSAR, A. The effect of using organic acid as an alternative to antibiotics drugs on productive and physiological performance of broilers Ross 308. **Advances in Animal and Veterinary Sciences**, v. 6, n. 9, p.359-365, 2014. DOI 10.17582/journal.aavs/2018/6.9.359.365.
- BARBIERI, A.; POLYCARPO, G. V.; CARDOSO, R. G. A.; SILVA, K. M.; DADALT, J. C.; MADEIRA, A. M. B. N.; SOUSA, R. L. M.; ALBUQUERQUE, R.; POLYCARPO, V. C. C. Effect of probiotic and organic acids in an attempt to replace the antibiotics in diets of broiler chickens challenged with *Eimeria* spp. **International Journal of Poultry Science**, v. 14, n. 11, p.606-614, 2015. DOI10.3923/ijps.2015.606.614.
- BARCELO, A.; CLAUSTRE, J.; MORO, F.; CHAYVIALLE, J. A.; CUBER, J.C.; PLAISANCIE, P. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. **Gut**, v. 46, n. 2, p.218-224, 2000. DOI 10.1136/gut.46.2.218.
- BEDFORD, A.; GONG, J. Implications of butyrate and its derivatives for gut health and animal production. **Animal Nutrition**, v. 4, n. 2, p. 151-159, 2018. DOI 10.1016/j.aninu.2017.08.010.
- CERISUELO, A.; MARÍN, C.; SÁNCHEZ-VIZCAÍNO, F.; GÓMEZ, E. A.; FUENTE, J. M.; DURÁN, R.; FERNÁNDEZ, C. The impact of a specific blend of essential oil components and sodium butyrate in feed on growth performance and *Salmonella* counts in experimentally challenged broilers. **Poultry Science**, v. 93, n. 3, p.599-606, 2014. DOI 10.3382/ps.2013-0352
- CHAMBA, F.; PUVALTO, M.; ORTIZ, A.; TORREALBA, H.; MALLO, J. J.; RIBOTY, R. Effect of partially protected sodium butyrate on performance digestive organs intestinal villi and *E. coli* development in broilers chickens. **International Journal of Poultry Science**, v. 13, n. 7, p. 390-396, 2014.
- CHERRINGTON, C.A.; HINTON, M.; MEAD, G.C.; CHOPRA, I. Organic acid: chemistry, antibacterial activity and practical applications. **Advances in Microbial Physiology**, n.32, p. 87-108, 1991.
- CZERWIŃSKI, J.; Højberg O.; Smulikowska S.; Engberg R. M.; Mieczkowska A. Effects of sodium butyrate and salinomycin upon intestinal microbiota, mucosal morphology and performance of broiler chickens. **Archives of Animal Nutrition**, v. 66, n. 2, p.102-116, 2012. DOI 10.1080/1745039x.2012.663668.
- DALMASSO, G.; NGUYEN, H. T. T.; YAN, Y.; CHARRIER-HISAMUDDIN, L.; SITARAMAN, S. V.; MERLIN, D. Butyrate transcriptionally enhances peptide transporter pept1 expression and activity. **Plos One**, v. 3, n. 6, 2008. DOI 10.1371/journal.pone.0002476.

DEEPA, K.; PURUSHOTHAMAN, M. R.; VASANTHAKUMAR, P.; SIVAKUMAR, K. Butyric acid as an antibiotic substitute for broiler chicken a review. **Advances in Animal and Veterinary Sciences**, v. 6, n. 1, p.63-69, 2018. DOI 10.17582/journal.aavs/2018/6.2.63.69.

FERNANDEZ-RUBIO, C.; ORDÓÑEZ, C.; ABAD-GONZÁLEZ, J.; GARCIA-GALLEGO, A.; PILAR HONRUBIA, M.; JOSE MALLO, J.; BALAÑA-FOUCE, R. Butyric acid-based feed additives help protect broiler chickens from *Salmonella Enteritidis* infection. **Poultry Science**, v. 88, n. 5, p.943-948, 2009. DOI 10.3382/ps.2008-00484.

FRIEDMAN, A, BAR-SHIRA, E. Effect of nutrition on development of immune competence in chickens gut associated lymphoid system. In: EUR. SYMP. ON POULT. NUT., 15., 2005, Balatonfüred. **Proceedings**[...]. Balatonfüred: WPSA, 2005. p. 234-242.

GONZÁLEZ-ORTIZ, G.; SANTOS, T. T.; VIENOLA, K.; VARTIAINEN, S.; APAJALAHTI, J.; BEDFORD, M. R. Response of broiler chickens to xylanase and butyrate supplementation. **Poultry Science**, v. 98, n. 9, p. 3914-3925, 2019. DOI 10.3382/ps/pez113.

HEJDYSZ, M.; KACZMAREK, S.; JÓZEFIAK, D.; JAMROZ, D.; RUTKOWSKI, A. The effect of different medium chain fatty acids, calcium butyrate, and salinomycin on performance, nutrient utilization, and fermentation products in gastrointestinal tracts of broiler chickens. **The Journal of Animal and Plant Sciences**, v. 28, p. 377–387, 2018.

HUYGHEBAERT, G.; DUCATELLE, R; VAN IMMERSEEL, F. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. **The Veterinary Journal**, v. 187, n. 2, p. 182-188, 2011. DOI 10.1016/j.tvjl.2010.03.003.

JAZI, V.; FOROOZANDEH, A. D.; TOGHYANI, M.; DASTAR, B.; REZAIE KOOCHAKSARAIE, R.; TOGHYANI, M. Effects of *Pediococcus acidilactici*, mannan-oligosaccharide, butyric acid and their combination on growth performance and intestinal health in young broiler chickens challenged with *Salmonella Typhimurium*. **Poultry Science**, v. 97, n. 6, p.2034-2043, 2018. DOI 10.3382/ps/pey035.

KACZMAREK, S. A.; BARRI, A.; HEJDYSZ, M.; RUTKOWSKI, A. Effect of different doses of coated butyric acid on growth performance and energy utilization in broilers. **Poultry Science**, v. 95, n. 4, p.851-859, 2016. DOI 10.3382/ps/pev382.

LAKSHMI K. V.; SUNDER, G. S. Supplementation of propionic acid (pa), butyric acid (ba) or antibiotic (ab) in diets and their influence on broiler performance, carcass parameters and immune response. **International Journal of Science and Research**, v. 4, n. 3, p. 1002-1006, 2015.

LEESON, S.; NAMKUNG, H.; ANTONGIOVANNI, M.; LEE, E. H. Effect of butyric acid on the performance and carcass yield of broiler chickens. **Poultry Science**, v. 84, n. 9, p. 1418–1422, 2005.

LEONEL, A. J.; ALVAREZ-LEITE, J. I. Butyrate. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 15, n. 5, p.474-479, 2012. DOI10.1097/mco.0b013e32835665fa.

LIU, J. D.; BAYIR, H. O.; COSBY, D. E.; COX, N. A.; WILLIAMS, S. M.; FOWLER, J. Evaluation of encapsulated sodium butyrate on growth performance, energy digestibility, gut development, and *Salmonella* colonization in broilers. **Poultry Science**, v. 96, n. 10, p.3638-3644, 2017. DOI10.3382/ps/pex174.

LIU, J. D.; LUMPKINS, B.; MATHIS, G.; WILLIAMS, S. M.; FOWLER, J. Evaluation of encapsulated sodium butyrate with varying releasing times on growth performance and necrotic enteritis mitigation in broilers. **Poultry Science**, v. 98, n. 8, p. 3240-3245, 2019. DOI 10.3382/ps/pez049.

MAKLED, M. N.; ABOUELEZZ, K. F. M.; GAD-ELKAREEM, A. E. G.; SAYED, A. M. Comparative influence of dietary probiotic, yoghurt, and sodium butyrate on growth performance, intestinal microbiota, blood hematology, and immune response of meat-type chickens. **Tropical Animal Health and Production**, v. 51, n. 8, p.2333-2342, 2019. DOI10.1007/s11250-019-01945-8.

MARSHALL, B. M.; LEVY, S. B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 4, p.718-733, 2011. DOI 10.1128/cmr.00002-11.

MENCONI, A.; REGINATTO, A. R.; LONDERO, A.; PUMFORD, N. R.; MORGAN, M.; HARGIS, B. M.; TELLEZ, G. Effect of organic acids on *Salmonella* typhimurium infection in broiler chickens. **International Journal of Poultry Science**, v. 12, n. 2, p.72-75, 2013.

MOHAMED, M. A.; EL-DALY, E. F.; EL-AZEEM, N. A. A.; YOUSSEF, A. W.; HASSAN, H. M. A. Growth performance and histological changes in ileum and immune related organs of broilers fed organic acids or antibiotic growth promoter. **International Journal of Poultry Science**, v. 13, n. 10, p.602-610, 2014. DOI10.3923/ijps.2014.602.610.

POLYCARPO, G. V.; ANDRETTA, I.; KIPPER, M.; CRUZ-POLYCARPO, V. C.; DADALT, J. C.; RODRIGUES, P. H. M.; ALBUQUERQUE, R. Meta-analytic study of organic acids as an alternative performance-enhancing feed additive to antibiotics for broiler chickens. **Poultry Science**, v. 96, n. 10, p.3645-3653, 2017. DOI10.3382/ps/pex178.

PONTIN, C.; VIEIRA, S. L.; STEFANELLO, C.; KIPPER, M.; KINDLEIN, L.; SIMÕES, C. T.; GONZALEZ-ESQUERRA, R. Estimation of broiler responses to increased dietary methionine hydroxy analogue [DL-2-hydroxy-(4-methylthio) butanoic acid] using linear and nonlinear regression models. **Poultry Science**, v. 97, n. 3, p. 865-873, 2018. DOI 10.3382/ps/pex330.

RAZA, M.; BISWAS, A.; MIR, N. A.; MANDAL, A. B. Butyric acid as a promising alternative to antibiotic growth promoters in broiler chicken production. **The Journal of Agricultural Science**, v. 157, n. 1, p.55-62, 2019. DOI10.1017/s0021859619000212.

SAKI, A. A.; KHORAMABADI, V.; NOURIAN, A. R.; ZAMANI, P. Immune response, blood parameters and growth performance in broiler fed reduced protein diet supplemented with β -hydroxy- β -methyl butyrate and conjugated linoleic acid. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, v. 40, n. 1, p.2-8, 2018.DOI10.4025/actascianimsci.v40i1.38000.

SAS Institute. **SAS® University Edition 9.4**. Cary: SAS Institute Inc, 2019.

SAYRAFI, R.; SOLTANALINEJAD, F.; SHAHROOZ, R.; RAHIMI, S. Effects of butyric acid glycerides and antibiotic growth promoter on the performance and intestinal histomorphometry of broiler chickens. **Journal of Food, Agriculture and Environment**, v. 9, p. 285–288, 2011.

SCHAUBER, J.; SVANHOLM, C.; TERME´N, S.; IFFLAND, K.; MENZEL, T.; SCHEPPACH, W.; GUDMUNDSSON, G. H. Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways. **Gut**, v. 52, n. 5, p.735-741, 2003.DOI10.1136/gut.52.5.735.

SIKANDAR, A.; ZANEB, H.; YOUNUS, M.; MASOOD, S.; ASLAM, A.; KHATTAK, F.; ASHRAF, S.; YOUSAF, M. S.; REHMAN, H. Effect of sodium butyrate on performance, immune status, microarchitecture of small intestinal mucosa and lymphoid organs in broiler chickens. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 30, n. 5, p.690-699, 2017.DOI 10.5713/ajas.16.0824.

ST-PIERRE, N. R. Invited Review: Integrating Quantitative Findings from Multiple Studies Using Mixed Model Methodology. **Journal of Dairy Science**, v. 84, n. 4, p. 741–755, 2001.

ST-PIERRE, N. R. Meta-analyses of experimental data in the animal sciences. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, n. suppl, p. 343–358, 2007.

TIMBERMONT, L.; LANCKRIET, A.; DEWULF, J.; NOLLET, N.; SCHWARZER, K.; HAESEBROUCK, F.; DUCATELLE, R.; VAN IMMERSEEL, F. Control of *Clostridium* perfringens-induced necrotic enteritis in broilers by target-released butyric acid, fatty acids and essential oils. **Avian Pathology**, v. 39, n. 2, p.117-121, 2010.DOI10.1080/03079451003610586.

VAN IMMERSEEL F.; BOYEN, F.; GANTOIS, I.; TIMBERMONT, L.; BOHEZ, L.; PASMANS, F.; HAESEBROUCK, F.; DUCATELLE, R. Supplementation of coated butyric acid in the feed reduces colonization and shedding of *Salmonella* in poultry. **Poultry Science**, v. 84, n. 12, p.1851-1856, 2005. DOI10.1093/ps/84.12.1851.

VAN IMMERSEEL, F.; FIEVEZ, V.; DE BUCK, F. J.; PASMANS, A.; MARTEL, F.; HAESEBROUCK, R.; DUCATELLE, R. Microencapsulated short-chain fatty acids in feed modify colonization and invasion early after infection with *Salmonella* enteritidis in young chickens. **Poultry Science**, v. 83, n. 1, p.69-74, jan. 2004.DOI 10.1093/ps/83.1.69.

WANG, Y.; YIN, X.; YIN, D.; LEI, Z.; MAHMOOD, T.; YUAN, J. Antioxidant response and bioavailability of methionine hydroxy analog relative to DL-methionine in broiler

chickens. **Animal Nutrition**, v. 5, n. 3, p.241-247, 2019.
DOI10.1016/j.aninu.2019.06.007.

WU, W.; XIAO, Z.; AN, W.; DONG, Y.; ZHANG, B. Dietary sodium butyrate improves intestinal development and function by modulating the microbial community in broilers. **Plos One**, v. 13, n. 5, p.1-21, 2018. DOI 10.1371/journal.pone.0197762.