

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE ENGENHARIAS, CIÊNCIAS AGRÁRIAS E DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

GUILHERME BEBER JASLUK

REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE SOBRE FONTES E NÍVEIS DE ÓXIDO
DE ZINCO PARA LEITÕES EM CRECHE

PONTA GROSSA

2026

GUILHERME BEBER JASLUK

REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE SOBRE FONTES E NÍVEIS DE ÓXIDO
DE ZINCO PARA LEITÕES EM CRECHE

Dissertação elaborada para obtenção do título de
mestre na Universidade Estadual de Ponta Grossa,
Zootecnia (Produção Animal).

Orientadora: Prof. Dra. Cheila Roberta Lehnem.
Coorientador: Dr. Danyel Bueno Dalto.

PONTA GROSSA

2026

Jasluk, Guilherme Beber

J39

Revisão sistemática e meta-análise sobre fontes e níveis de óxido de zinco para leitões em creche /
Guilherme Beber Jasluk. Ponta Grossa, 2026.

64 f.

Dissertação (Mestrado em Zootecnia - Área de Concentração: Produção Animal), Universidade
Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Cheila Roberta Lehen.

Coorientador: Prof. Dr. Danyel Bueno Dalto.

1. Suínos - Nutrição. 2. Óxido de zinco na nutrição animal. 3. Morfometria intestinal. 4. Desmame de
leitões. 5. Saúde intestinal em animais. I. Lehen,
Cheila Roberta. II. Dalto, Danyel Bueno. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Produção Animal.
IV.T.

CDD: 636.4



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
Av. General Carlos Cavalcanti, 4748 - Bairro Uvaranas - CEP 84030-900 - Ponta Grossa - PR - <https://uepg.br>

TERMO

TERMO DE APROVAÇÃO

GUILHERME BEBER JASLUK

“REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE SOBRE FONTES E NÍVEIS DE ÓXIDO DE ZINCO PARA LEITÕES EM CRECHE”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Zootecnia – Mestrado em Zootecnia, Setor de Ciências Agrárias e Tecnologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Ponta Grossa, 26 de fevereiro de 2026.

Membro da Banca:

Prof.^a Dr.^a Cheila Roberta Lehen – UEPG
Presidente

Documento assinado digitalmente
CHEILA ROBERTA LEHEN
Data: 06/03/2026 15:14:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Ines Andretta – UFRGS
Membro Externo

Documento assinado digitalmente
INES ANDRETTA
Data: 04/03/2026 21:18:26-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Jansller Genova – UFV
Membro Externo

Documento assinado digitalmente
JANSLER LUIZ GENOVA
Data: 05/03/2026 16:25:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por sempre estar me dando sabedoria e perseverança em todos os momentos durante essa jornada.

Agradeço aos meus pais e minha família que me deram condições de poder fazer uma Universidade e sempre estiveram ao meu lado me apoiando nos melhores e nos piores momentos dessa minha jornada. Agradeço principalmente a minha noiva Camilly, que me apoiou durante todo o processo, me motivando em todos os momentos. Agradeço aos meus pais Alexandre Jasluk e Monalisa Jasluk e minha irmã caçula Ana Alice Jasluk, vocês foram e sempre serão o meu combustível para eu alcançar meus objetivos e sonhos. Desde quando eu iniciei minha jornada nunca me faltou incentivo por parte dos meus pais, e eu só tenho a agradecer isso.

A minha Professora e Orientadora Dra. Cheila Roberta Lehnem, por todos esses anos de auxílio, motivação e ensinamentos, que me ajudou a ser a pessoa que eu sou hoje em dia. Agradeço por todo conhecimento passado para mim nesses 6 anos como seu orientado. Foi sendo seu orientado que peguei gosto pela suinocultura e zootecnia.

Agradeço aos meus colegas da Zinpro Corporation, por todo apoio desde meu início na empresa. A todos que estiveram comigo direta ou indiretamente e que contribuíram de alguma forma para a conclusão dessa pesquisa e do Mestrado em Zootecnia.

“Entrega o teu caminho ao Senhor; confia nele, e ele tudo fará.”

Salmos 37:5

RESUMO

A suplementação de óxido de zinco em dietas para leitões de creche é uma estratégia nutricional amplamente utilizada para mitigar os desafios produtivos do pós-desmame, visando otimizar tanto o desempenho zootécnico quanto a integridade da saúde intestinal dos animais. O presente estudo objetivou integrar, por meio de uma abordagem sistemática e meta-analítica, artigos científicos indexados publicados sobre a suplementação de óxido de zinco (ZnO) em dietas para leitões de creche. Os critérios de seleção dos artigos incluíram: 1) a avaliação de diferentes fontes (ZnO convencional e seus análogos) e níveis de suplementação de óxido de zinco (0-150 mg/kg (baixo), 151-999 mg/kg (médio), 1000-1999 mg/kg (alto) e acima de 2000 mg/kg (muito alto), 2) dietas formuladas especificamente para a fase de creche, e 3) resultados de desempenho, morfometria intestinal e bioquímicos. Um banco de dados foi construído a partir de 108 estudos revisados por pares, publicados entre 1994 e 2024, abrangendo 931 tratamentos e um total de 20.521 leitões. Os dados foram analisados utilizando análises de correlação, variância e covariância. A análise de Higgins indicou alta heterogeneidade (96%) entre os estudos. Considerando a heterogeneidade verificada, o modelo misto considerou os efeitos fixos: fontes de ZnO, níveis de suplementação, fase da creche e, aleatórios: efeito do artigo, idade ou peso inicial. O ganho médio diário, o consumo de ração e a conversão alimentar diminuíram durante as primeiras semanas após o desmame em relação ao restante do período de creche ($P < 0,001$). A suplementação com ZnO em níveis supra nutricionais (>2000 mg/kg) aumentou o ganho de peso diário médio em 10,38% e reduziu a conversão alimentar em 5,80% ($P < 0,05$) em comparação com níveis baixos de ZnO (até 150 mg/kg). Além disso, a suplementação de ZnO acima de 2000 mg/kg aumentou altura das vilosidades no duodeno e jejuno, enquanto altos níveis de ZnO (1000–1999 mg/kg) aumentam a relação AV:PC no jejuno em comparação com níveis baixos de ZnO (até 150 mg/kg). Dosagens $>$ a 2.000 mg/kg de ZnO em dietas melhoram o ganho de peso de leitões em pós-desmame e doses intermediárias (151 a 2.000 mg/kg) possuem desempenho semelhante em leitões na creche. Dosagens >1.000 mg/kg de ZnO causam hipertrofia sobre as vilosidades de duodeno e jejuno melhorando a saúde intestinal.

Palavras chaves: análise integrada de estudos, desempenho de leitões, morfometria intestinal, pós-desmame, saúde intestinal.

ABSTRACT

Zinc oxide supplementation in diets for nursery piglets is a widely adopted nutritional strategy to mitigate post-weaning challenges, with the aim of optimizing both zootechnical performance and intestinal health integrity. The present study sought to integrate, through a systematic and meta-analytical approach, indexed scientific articles published on zinc oxide (ZnO) supplementation in diets for nursery piglets. The inclusion criteria for article selection comprised: (1) the evaluation of different sources (conventional ZnO and its analogues) and supplementation levels of zinc oxide (0–150 mg/kg [low], 151–999 mg/kg [medium], 1000–1999 mg/kg [high], and above 2000 mg/kg [very high]); (2) diets specifically formulated for the nursery phase; and (3) outcomes related to performance, intestinal morphometry, and biochemical parameters. A database was constructed from 108 peer-reviewed studies published between 1994 and 2024, encompassing 931 treatments and a total of 20,521 piglets. Data were analyzed using correlation, variance, and covariance analyses. Higgins' analysis indicated high heterogeneity (96%) among the studies. Given the observed heterogeneity, a mixed model was applied, considering as fixed effects: ZnO sources, supplementation levels, and nursery phase; and as random effects: study, initial age, or initial body weight. Average daily gain, feed intake, and feed conversion ratio declined during the first week's post-weaning compared with the remainder of the nursery period ($P < 0.001$). Supplementation with ZnO at supra-nutritional levels (>2000 mg/kg) increased average daily gain by 10.38% and reduced feed conversion ratio by 5.80% ($P < 0.05$) compared with low ZnO levels (up to 150 mg/kg). Furthermore, ZnO supplementation above 2000 mg/kg increased villus height in the duodenum and jejunum, whereas high ZnO levels (1000–1999 mg/kg) increased the villus height-to-crypt depth ratio in the jejunum compared with low ZnO levels (up to 150 mg/kg). ZnO inclusion levels above 2000 mg/kg improved post-weaning weight gain in piglets, while intermediate levels (151–2000 mg/kg) yielded similar performance in nursery piglets. Inclusion levels above 1000 mg/kg promoted villus hypertrophy in the duodenum and jejunum, contributing to improved intestinal health.

Key-words: Integrated analysis of studies, piglet performance, intestinal morphometry, post-weaning, intestinal health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Micrografia do óxido de zinco convencional.....	16
Figura 2. Mecanismo de ação do óxido de zinco devido ação bacteriana.....	17
Figura 3. Ação intestinal do óxido de zinco no alívio da diarreia em leitões.....	19
Figura 4. Micrografia do ZnO nanopartículas.....	27
Figura 5. Diagrama de PRISMA de estudos identificados e incluídos para síntese qualitativa e quantitativa de estudos sobre a suplementação de fontes de óxido de zinco para leitões.	43
Figura 6. Resultados da análise sistemática dos artigos presente na base de dados de leitões na fase de creche.....	45
Figura 7. Relação entre o ganho diário de peso (GPD, kg/d) e o consumo diário de ração (CMD, kg/d) obtida por meta-análise, de leitões alimentados com dietas contendo óxido de zinco até 500 mg/kg.....	48
Figura 8. Correlação entre variáveis de desempenho animal e morfometria intestinal de leitões em creche alimentados com dietas contendo óxido de zinco	52
Figura 9. Correlação entre variáveis nutricionais de leitões em creche alimentados com dietas contendo óxido de zinco	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Enzimas em que o zinco atua como cofator e suas funções.	15
Tabela 2. Exigência nutricional dos leitões em período de creche.	21
Tabela 3. Desempenho de leitões alimentados com dietas suplementadas com óxido de zinco durante todo período da creche.	46
Tabela 4. Desempenho de leitões em creche nas duas primeiras semanas de creche alimentados com dietas suplementadas com óxido de zinco.	47
Tabela 5. Análise morfométrica da altura de vilosidades do intestino delgado de leitões em fase de creche alimentados com dietas suplementadas com óxido de zinco.	49
Tabela 6. Análise morfométrica da profundidade de criptas do intestino delgado de leitões em fase de creche alimentados com dietas suplementadas com contendo óxido de zinco.	50

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

Cu	Cobre
Ca	Cálcio
Cd	Cádmio
Co	Cobalto
EFSA	European Food Safety Authority
ETEC	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica
Fe	Ferro
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
MMT	Montmorilonita
Mn	Manganês
MTs	Metalotioneínas
NRC	Nutrient Requirement Council
P	Fósforo
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SR-ZnO	Óxido de zinco/zeolita
TJ	Tight junctions
UE	União Europeia
Zn	Zinco
ZnO	Óxido de Zinco
ZnO-NPs	Nanopartículas de óxido de zinco

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
1.1 Introdução	11
1.2 Minerais.....	13
1.3 Funções do Zn no organismo	13
1.4 Papel do zinco no metabolismo animal.....	16
1.4.1 Absorção, transporte e homeostase	20
1.4.2 Exigências nutricionais para suínos	21
1.4.3 Inter-relações nutricionais	21
1.4.3.1 Zinco e cobre	21
1.4.3.2 Zinco e cálcio	23
1.4.3.3 Zinco e fitato	23
1.5 Óxido de zinco: Dos benefícios ao uso sustentável.....	24
1.5.1 Desempenho e saúde intestinal de leitões	24
1.5.2 Disponibilidade e impacto ambiental do ZnO	25
1.5.2.1 Nanopartículas de ZnO.....	26
1.5.2.2 ZnO revestido.....	27
1.5.2.3 ZnO poroso	28
1.5.2.4 Outras formas	28
1.6 Implicações e abordagem sistêmica.....	29
Referências	30
CAPÍTULO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE SOBRE FONTES E NÍVEIS DE ÓXIDO DE ZINCO PARA LEITÕES EM CRECHE.....	38
2.2 Material e Métodos.....	40
2.2.1 Sistematização das informações: seleção dos artigos.....	40
2.2.2 Gerenciamento de banco de dados, codificação e filtragem dos dados	41
2.2.3 Análise estatística	41
2.2.4 Resultados da busca nas bases indexadoras.....	42
2.3 Resultados	43
2.3.1 Revisão sistemática	43
2.3.2 Desempenho Zootécnico.....	45
2.3.3 Morfometria Intestinal	48
2.3.4 Correlações entre o Zn ingerido, desempenho e morfometria intestinal	51
2.4 Discussão	53
2.5 Conclusões	59
Referências	59

CAPÍTULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Introdução

O período mais desafiador da fase de creche ocorre no pós-desmame dos leitões devido à fatores estressores (e.g. ambiental, social e alimentar). No desmame, os leitões enfrentam desafios, como a mudança abrupta da dieta líquida para a sólida, a separação das suas mães e ninhadas, as misturas de leitegadas e lotes, e o estabelecimento de uma nova hierarquia social (Wijtten; Meulen; Verstegen., 2011; Tang *et al.*, 2022). Nesse período, os leitões estão mais suscetíveis às desordens intestinais e vulneráveis imunologicamente. Este cenário favorece o surgimento de infecções bacterianas que causam diarreias pós-desmame, sendo a principal síndrome que acomete leitões de creche (Zheng *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2024). O aumento de incidência de diarreias nas granjas causa perdas econômicas e pode levar à morte dos animais (Zheng *et al.*, 2021; Canibe *et al.*, 2022). A inibição do crescimento de patógenos, como bactérias e vírus entéricos é uma estratégia utilizada para redução das prevalências de diarreias. Nesse sentido, o óxido de zinco (ZnO) destaca-se como uma alternativa aos antibióticos, sendo responsável por promover o desempenho dos lotes e minimizar diarreias em leitões de creche. A utilização de ZnO em doses farmacológicas resulta em melhor desempenho zootécnico, atribuído a sua ação antibacteriana em nível intestinal ao reduzir diarreias, melhorar o status imunológico e a capacidade oxidativa, além de modular a microbiota intestinal (Janczyk *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2019; Becker *et al.*, 2022; Wang; Yu; Kim, 2023).

Entretanto, grande parte do zinco (Zn) dietético total, especialmente em doses farmacológicas, é excretado pelos suínos. Aproximadamente 80% do Zn proveniente do ZnO ingerido pelos leitões não é aproveitado e passa a ser um contaminante em potencial. Portanto, a União Europeia limitou a utilização de Zn dietético total em 150 mg/kg ou mg/kg devido ao grande impacto ambiental e genes de resistência (Liu *et al.*, 2018). Neste sentido, é essencial compreender o metabolismo do Zn, seus mecanismos de absorção e transporte, sua aplicabilidade com potencial farmacológico para leitões de creche, além de um foco sustentável por meio de estudos com fontes análogas de ZnO, que podem ser fontes de substituição do ZnO convencional.

A aplicação de dejetos dos suínos como fertirrigação pode levar ao acúmulo de metais pesados (e.g. Zn) no solo. Esses metais quando utilizados em quantidades excessivas podem se tornar prejudiciais aos organismos do solo (Ampofo; Awortwe., 2017). No entanto, existe uma correlação positiva entre o uso farmacológico de ZnO nas granjas e o acúmulo de Zn no meio ambiente (Liu *et al.*, 2018; Liuse *et al.*, 2024). O principal problema está no grande volume de

dejetos produzidos e na sustentabilidade da atividade de criação. Os dejetos oriundos da produção de suínos são um importante ponto relacionado a poluição do solo, da água e do ar. Com isso, os dejetos dos suínos, quando aplicado em terras agrícolas objetivando melhorar a fertilidade do solo e o conteúdo de matéria orgânica, pode resultar em contaminação de águas superficiais e subterrâneas, devido a presença de nitrato, fosfato e Zn (Rosa *et al.*, 2017; Ampofo; Awortwe., 2017). Com o passar dos anos, devido a diversos acontecimentos, a utilização do ZnO tem sido limitada dentro da nutrição animal. Tal fato é devido ao uso em doses farmacológicas e a poluição ambiental acarretada (Shurson; Urriola; Hung., 2022). Devido as questões que envolvem o ZnO, há a necessidade de reunir informações e estudos sobre a sua suplementação nas dietas de leitões na creche.

A meta-análise é uma técnica com objetivo de analisar e reunir diversos resultados, combinando os dados de diversos estudos para produzir e quantificar novos resultados (Lovatto *et al.*, 2007). Devido ao grande número de publicações no tema, a abordagem sistemática e meta-analítica são uma excelente ferramenta para sintetizar este assunto. A utilização da meta-análise possibilita uma otimização maior dos resultados encontrados em pesquisas conduzidas anteriormente. Posteriormente, os dados encontrados poderão fornecer uma outra resposta a partir desses estudos, apresentar dados mais precisos para a comunidade científica, melhorar a representatividade dos dados e a possibilidade de gerar uma nova e mais confiável hipótese (ST-Pierre, 2007).

No entanto, há diversas lacunas de conhecimento sobre os níveis de suplementação do ZnO, bem como qual das formas análogas podem ser mais benéficas aos animais, sendo também importante saber qual a dose ideal que pode suplementar ao animal para que possa apresentar melhores resultados. No entanto a principal lacuna deste estudo, seria identificar se as baixas dosagens de ZnO são eficientes com intuito de minimizar o efeito do ZnO sobre a questão ambiental sem alterar o desempenho zootécnico dos leitões em creche. A sistematização e meta-análise de dados pode contribuir para integrar o grande volume de resultados publicados sobre o tema, e fazer uma síntese reproduzível e quantificável dos seus resultados. A dose resposta do ZnO depende do contexto que o estudo foi conduzido, principalmente manejo utilizado, idade ao desmame, desafio sanitário, dieta base, o que justifica a síntese quantitativa e análise de moderadores dentro do estudo.

1.2 Minerais

Os minerais são divididos em dois grupos, os macrominerais e os microminerais. Os macrominerais são requeridos em maiores quantidades pelo organismo do animal, e suas funções são principalmente de origem fisiológica e metabólica (Marques *et al.*, 2016). Como exemplos de macrominerais, há: o enxofre, o potássio, o cálcio, o magnésio, o fósforo, o sódio e o cloro. Os microminerais ou oligoelementos são: o ferro, o cobre, o manganês, o zinco, o níquel, o cobalto, o selênio, o cromo, o molibdênio, o estanho, o flúor, o iodo, a sílica, o vanádio e o arsênio (Horacio; Rostagno; Gomes, 2017).

Os microminerais são de extrema importância ao organismo porque possuem funções metabólicas, reprodutivas e de crescimento, sendo essenciais para ação catalítica de enzimas, agem em associações com elementos de origem proteica melhorando a atividade enzimática (Ao *et al.*, 2017). Os oligoelementos apresentam, de modo geral, baixa biodisponibilidade no organismo, caracterizada por uma absorção limitada no trato gastrointestinal. Esse fenômeno ocorre, principalmente, devido à formação de complexos com outras substâncias presentes na dieta, como fitatos, fibras, cálcio e outros minerais, os quais podem reduzir sua solubilidade e, conseqüentemente, prejudicar sua absorção e utilização metabólica. (Einhorn; Haase; Maares., 2024).

1.3 Funções do Zn no organismo

O zinco (Zn) é considerado o 24º elemento mais abundante na crosta terrestre e é um mineral com vasta importância biológica e de saúde pública (Wani *et al.*, 2017). O Zn é fundamental em processos moleculares, celulares, metabólicos e imunológicos, como respostas anti-inflamatórias, antioxidantes e antiapoptóticas (Attar, 2020). Principalmente em suínos, o Zn atua em diversas reações e como ativador de diversas enzimas (Wu, 2017). Dentro do organismo, o Zn apresenta funções como a estabilidade genômica, auxiliando na ativação de diversas metaloenzimas; metabolismo de proteínas (síntese e degradação), de ácidos nucleicos, de carboidratos, lipídeos e energia; e síntese de mais de 300 enzimas relacionadas ao crescimento animal (Hara *et al.*, 2017). Além disso, tem papel na cicatrização da epiderme, integridade do sistema imunológico, transporte de vitaminas A e E, além de processos relacionados à reprodução (Wu, 2017; Kiouri *et al.*, 2023). Em nível intestinal, o Zn é importante na manutenção e funcionalidade da barreira intestinal, proporcionando a regeneração do tecido epitelial e estimulando o crescimento de enzimas de borda em escova (Luise *et al.*, 2024) e na prevenção de diarreias (Wu, 2017).

A deficiência de Zn pode acarretar retardo de crescimento, perda de apetite, anormalidades esqueléticas e paraqueratose, condição associada a hiperqueratização da pele em suínos (Wu, 2017; Liu *et al.*, 2018; Luise *et al.*, 2024). A deficiência deste mineral ocasiona diminuição na função imunológica e resistência às infecções (Janczyk *et al.*, 2013; Wang; Yu; Kim, 2023). Em nível intestinal, a sua deficiência pode acarretar sérios problemas, como a diminuição da absorção de nutrientes dietéticos (Devarshi *et al.*, 2024) e redução da secreção de enzimas digestivas, que ocorre devido a atrofia das vilosidades intestinais, principalmente no jejuno, reduzindo o número de vilos por unidade de área (Montoro-Huguet; Belloc; Domínguez-Cajal, 2021; Luise *et al.*, 2024). Por outro lado, o excesso de Zn pode ocasionar toxicidade, que pode resultar em estresse oxidativo e apoptose celular. Em relação ao desempenho animal, influencia na ingestão reduzida de ração, prejudicando o crescimento, risco de incidência de doenças, danos ao trato reprodutivo dos machos e aumento de doenças infecciosas (Wu, 2017). Além disso, o Zn em excesso prejudica a absorção no intestino delgado de outros minerais, como o ferro, o cobre e o níquel (Schoofs; Schimit; Rink., 2024).

Na Tabela 1 são descritas as principais enzimas relacionadas ao Zn e suas funcionalidades. Anidrase carbônica, fosfatase alcalina, carboxipeptidases, álcool desidrogenase, superóxido dismutase, proteína C quinase, ácido ribonucleico polimerase e transcriptase reversa são enzimas ligadas ao metabolismo e a resposta imune (Mafra, 2004; Attar, 2020; Wu, 2017). Neste contexto, destacam-se enzimas com funções estruturais, como na participação e estabilização de proteínas que interagem com o DNA, e com proteínas que apresentam papel estrutural ou de sinalização. As enzimas ligadas ao sistema imune são responsáveis pela maturação de células de defesa (e.g. os linfócitos), auxílio na sinalização de células invasoras (e.g. como bactérias e vírus), participação nas sínteses e replicação do DNA das células, na transcrição do RNA e na síntese da proteína gustina (Koury; Donangelo., 2003). Após a absorção, o Zn é transportado no sangue ligado a albumina, sendo armazenado e transferido em metaloproteína, apresentando função estrutural em fatores de transcrição (Wani *et al.*, 2017).

Tabela 1. Enzimas em que o zinco atua como cofator e suas funções.

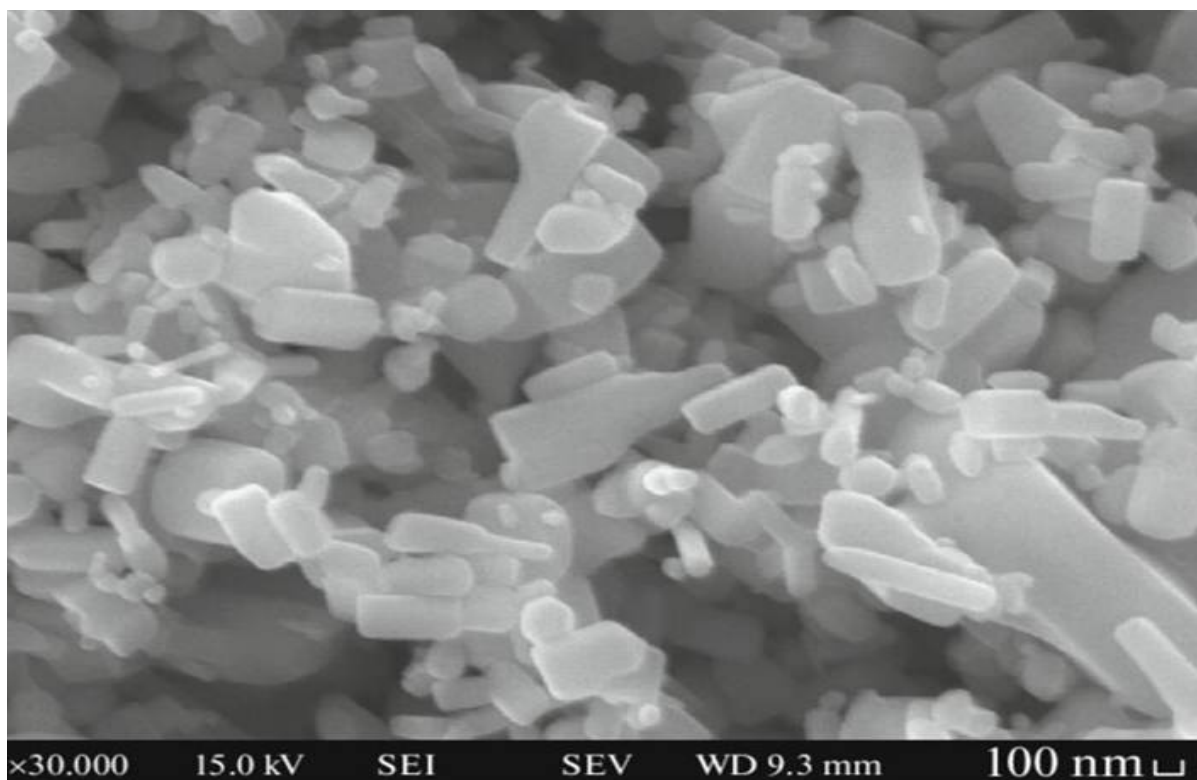
Enzimas	Funções
Anidrase carbônica	Transporte de O ₂ e CO ₂
Fosfatase alcalina	Hidrolisa monoésteres de fosfato
Carboxipeptidases	Digestão de proteínas dietéticas
Álcool desidrogenase	Catabolismo de álcool
Superóxido dismutase	Neutraliza os radicais livres
Ácido ribonucleico polimerase	Transcreve DNA em RNA
Transcriptase reversa	Sintetiza DNA a partir do RNA
Proteína C quinase	Regula processos celulares essenciais
Fosfolipase C	Sintetização e regulação celular

Fonte: WU, G. Principles of animal nutrition. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2017. DOI: 10.1201/9781315120065.

A suplementação de ZnO (Figura 1) na produção animal, especialmente para suínos, teve um aumento significativo nas últimas décadas, após 2006, quando o uso de antibióticos como melhoradores de crescimento nas rações de suínos e aves foi banido na União Europeia (UE) devido à resistência microbiana e seu efeito residual na carne (Becker *et al.*, 2022; Wang; Yu; Kim, 2023). Dentro da indústria suinícola, o ZnO é suplementado em doses farmacológicas (2.000-4.000 mg/kg), normalmente nas duas primeiras semanas pós-desmame (Wang *et al.*, 2018; Dahmer; Jones; Ferreyra, 2023).

O uso em ampla escala do ZnO em níveis farmacológicos deve-se ao seu baixo custo de fabricação. A utilização em doses farmacológicas proporciona ao animal resultados relevantes em níveis de desempenho e intestinal, especialmente associadas a redução da diarreia (e.g. efeito antibacteriano), melhora no *status* imunológico e na capacidade oxidativa, e auxilia na modulação da microbiota intestinal (Janczyk *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2019; Becker *et al.*, 2022; Wang; YU; Kim, 2023). No entanto, a absorção do ZnO pelos suínos é de aproximadamente 10%-20% (Hansen *et al.*, 2023). Além disso, grande parte do ZnO ingerido é excretado nas fezes, não sendo absorvido pelo animal, ou seja, a suplementação de altos níveis de ZnO nas dietas para leitões é considerada grande problema ao meio ambiente (Bonetti *et al.*, 2021).

Figura 1. Micrografia do óxido de zinco convencional.



Fonte: NIKITAEV, Y. A. et al. A heterogeneous photosensitizer based on zinc oxide for photo cleaning of aquatic media. *Technical Physics*, v. 66, p. 88–91, 2022. DOI: 10.1134/S1028335821030046. Micrografia de partículas de óxido de zinco obtida com um microscópio JEOL JSM-7001F.

Além dos efeitos deletérios sobre o meio ambiente, o ZnO em níveis farmacológicos pode contribuir para resistência microbiana, pois o uso de ZnO em dietas para leitões pós-desmame favorece a seleção e desenvolvimento de *E. coli* resistente a alguns antimicrobianos (Ekhlhas *et al.*, 2023). A utilização profilática de antibióticos e/ou ZnO no desmame de leitões favoreceu a seleção de cepas resistentes a medicamentos, que carregam elementos genéticos móveis observando-se a associação do ZnO e um maior número de *E. coli* multirresistentes a medicamentos. Tal fenômeno de resistência microbiana pode estar ligado a alterações intestinais, imunológicas, no proteoma hepático, nas mucinas e na metilação, afetando a diversidade de *E. coli* nos intestinos (Ekhlhas *et al.*, 2023).

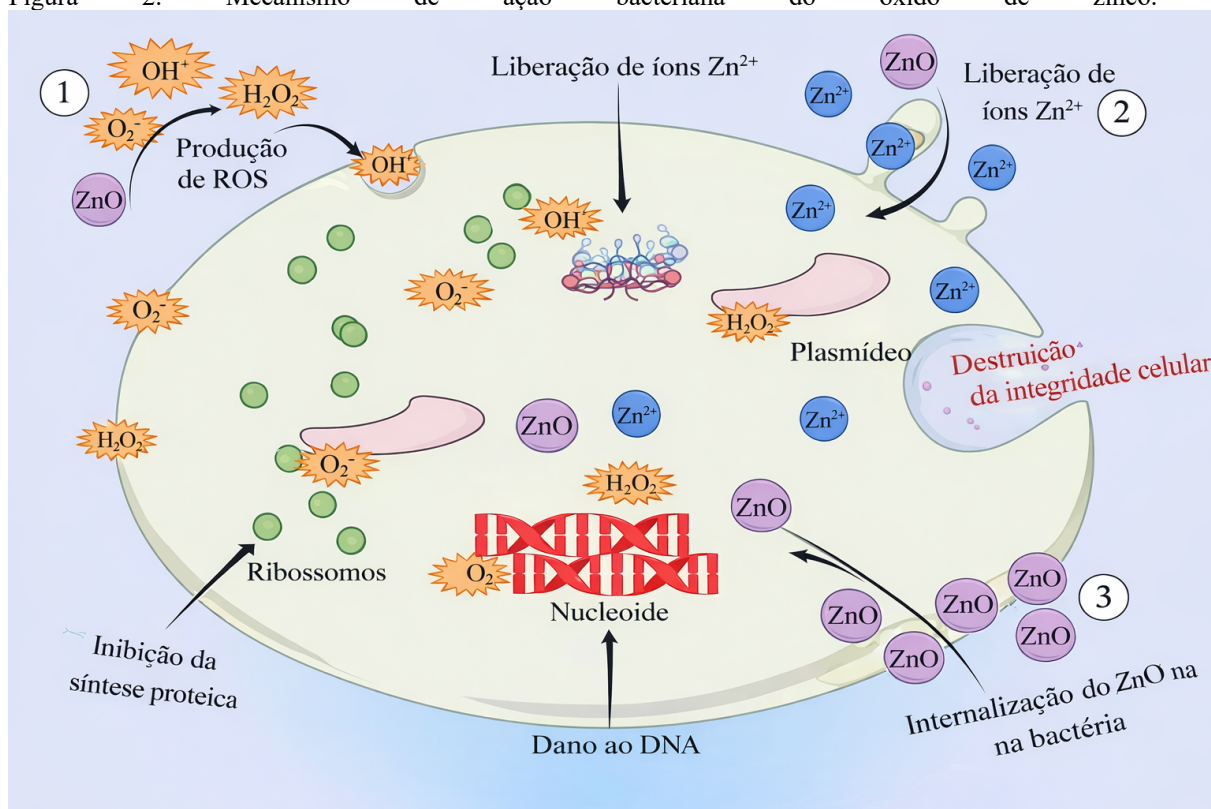
1.4 Papel do zinco no metabolismo animal

O ZnO é uma molécula anfotérica, ou seja, é quase insolúvel em água, mas apresenta alta solubilidade em pH ácido (Youn; Choi., 2022). A utilização do ZnO como controle profilático é eficiente para os leitões (Canibe *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2025). O ZnO tem se mostrado ativo ao combate às bactérias gram-positivas e gram-negativas, como *E. coli*,

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacillus subtilis* (Mendes *et al.*, 2022; Tang *et al.*, 2024).

O efeito antibacteriano do ZnO pode ocorrer de duas formas, em que os primeiros mecanismos ocorrem quando o ZnO se liga à parede celular bacteriana. Então, o ZnO se dissolve na solução ácida e libera íons Zn^{2+} . Com isso, a liberação desses íons, que subsequentemente penetram no citoplasma bacteriano, exerce atividade antibacteriana, resultando na morte celular (Souza *et al.*, 2019; Mendes *et al.*, 2022). Isto sugere que o efeito antibacteriano do ZnO está associado à produção de espécies reativas de oxigênio do que a própria liberação de íons Zn^{2+} . O outro mecanismo ocorre com o contato direto do mineral com o tecido bacteriano, onde por meio de forças eletrostáticas, o ZnO vai interferir na cadeia de transporte de elétrons ligada à parede celular da bactéria e, assim, dificultando o metabolismo celular e ocasionando a ruptura da membrana celular bacteriana (Tang *et al.*, 2024) (Figura 2).

Figura 2. Mecanismo de ação bacteriana do óxido de zinco.



Adaptado de: TANG, X. et al. The mechanism of zinc oxide in alleviating diarrhea in piglets after weaning: a review from the perspective of intestinal barrier function. International Journal of Molecular Sciences, 2024. DOI: 10.3390/ijms251810040.

(1) A geração de ROS, que pode destruir os componentes celulares de patógenos, como DNA, proteínas e lipídeos; (2) o ZnO libera íons Zn^{2+} , que podem afetar a atividade enzimática, a síntese de ácidos nucleicos e a síntese de proteínas bacterianas; e (3) a internalização na célula bacteriana por meio de forças eletrostáticas, destruindo a integridade das células bacterianas. H_2O_2 : peróxido de hidrogênio; ROS: espécies reativas de oxigênio. Adaptado de

A manutenção da integridade da barreira intestinal é de extrema importância para os leitões. O período pós-desmame, devido a carga de estresse sobre os leitões, desencadeia danos na mucosa intestinal (Wijtten; Meulen; Verstegen., 2011; Zheng *et al.*, 2021). O dano causado é ocasionado pelo aumento da permeabilidade da mucosa e diminuição da expressão de proteínas de junções estreitas nas células epiteliais do intestino dos leitões (Wijtten; Meulen; Verstegen., 2011; Tang *et al.*, 2024). As proteínas de junções estreitas entre as células apresentam a função de formar as barreiras físicas entre as células, fechando o espaço paracelular, e regulando a permeabilidade do epitélio (Zheng *et al.*, 2021). O comprometimento da mucosa é a primeira causa relacionada ao aparecimento de diarreias pós-desmame (Zheng *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2024). A morfometria está atrelada a funcionalidade intestinal, sendo que o atrofiamento das vilosidades acarreta diminuição da absorção dos nutrientes. Doses farmacológicas de 3.000 mg/kg de ZnO aumentam a altura das vilosidades, com diminuição das criptas intestinais e maior relação vilosidade: cripta (Li *et al.*, 2006; Tang *et al.*, 2024).

Outro papel importante do ZnO em nível intestinal é o aumento das células caliciformes, e o aumento das atividades das células intestinais digestivas nos leitões, devido ao papel do Zn na proliferação e diferenciação celular em ambiente intestinal. As células caliciformes são secretoras de glicoproteínas ácidas do tipo mucina. Ao serem hidratadas, essas proteínas formam ligações fortes, formando o muco intestinal, que é responsável pela homeostase e integridade do epitélio intestinal (Tang *et al.*, 2024). Como consequência do estresse pós-desmame, a taxa de proliferação e diferenciação celular diminui, comprometendo a produção de muco e de células caliciformes, resultando em doenças entéricas nos leitões (Wang *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2016; Tang *et al.*, 2024). No entanto, o ZnO auxilia justamente nisso, no aumento da população das células caliciformes secretoras de muco. Além disso, com a suplementação do ZnO em dietas para leitões, a digestão e absorção de nutrientes melhora devido ao aumento da atividade das funções digestivas, principalmente devido a síntese de enzimas digestivas (Bonetti *et al.*, 2021). Por exemplo, um estudo que avaliou a suplementação com ZnO demonstrou aumento da atividade de enzimas digestivas no intestino delgado de leitões, incluindo quimiotripsina, lipase, protease, amilase e tripsina (Tang *et al.*, 2024). A suplementação de doses farmacológicas de ZnO para leitões pós-desmamados contribui para a expressão de proteínas associadas a funcionalidade da barreira intestinal (Wang *et al.*, 2013), como as proteínas de junção estreita, a *zonula occludens-1* (ZO-1), claudina 1 e ocludina. A expressão de proteínas TJ, as concentrações de diamina oxidase (DAO) e de ácido D-láctico no sangue são indicadores confiáveis da funcionalidade da barreira intestinal (Zhu *et al.*, 2017). O período do desmame causa distribuição desordenada das proteínas TJ, aumentando os espaços

objetivando apoiar seu papel nas funções antioxidantes e aliviar os danos celulares induzidos pelo estresse oxidativo (Shurson; Urriola; Hung., 2022).

1.4.1 Absorção, transporte e homeostase

Nos animais não ruminantes, o Zn é absorvido normalmente em maiores quantidades nos intestinos, principalmente no delgado (Goff, 2018). Vários fatores podem comprometer a biodisponibilidade do Zn. A absorção do Zn pode ser prejudicada quando há a interação com alguns minerais, como o cálcio, o cobre e o ferro (Maares; Haase., 2020). Outros componentes que podem comprometer a absorção do Zn são os oxalatos, taninos e polifenóis, mas principalmente os fitatos, devido a capacidade de ligação com o mineral. Esta ligação forma complexos indigestíveis ao animal (Cony *et al.*, 2021).

A maior absorção de Zn ocorre no jejuno (Kondaiah *et al.*, 2019). Ao entrar na corrente sanguínea, o Zn é armazenado no fígado, principalmente. Outros locais como ossos, rins, músculos, pâncreas, pele, pelo e próstata são locais armazenadores (Cony *et al.*, 2021). A digestão do Zn dietético pelos suínos apresenta grande influência do pH do trato gastrointestinal e pela interação com outros componentes (e.g. fitato, ácido oxálico e polissacarídeos). Devido a isso, a sua solubilidade é afetada, sendo que em pH básicos a sua solubilidade é maior (Shurson; Urriola; Hung., 2022).

A capacidade absorptiva do Zn nos intestinos é feita através da presença da família de transportadores, como SLC30 (ZnT) e SLC39 (ZIP). A família SLC30 apresenta 10 membros que estão envolvidos em transportar o Zn citoplasmático para os compartimentos intracelulares, para fornecer Zn às proteínas que o necessitam e armazená-lo intracelularmente, além de transportar o Zn do citoplasma para o espaço extracelular, com objetivo de diminuir a toxicidade do Zn. Já família SLC39 tem ação de captação de Zn para o citoplasma a partir do espaço extracelular da célula ou do compartimento de armazenamento intracelular quando a concentração de Zn citoplasmático está baixa. As duas famílias de transportadores de Zn mantêm a homeostase do Zn na célula (Huang; Tapaamorndech., 2013). Os principais transportadores de Zn nos intestinos dos leitões são o ZIP4, que é responsável por captar o Zn presente na luz intestinal e enviá-lo para dentro do enterócito, o ZIP5, que está envolvido na absorção e secreção de Zn nos intestinos. Os transportadores ZnT1 e ZnT2 atuam na membrana basolateral (BRUGGER *et al.*, 2021), com o objetivo de diminuir o Zn citoplasmático (Huang; Tapaamorndech., 2013; Kondaiah *et al.*, 2019). A expressão dos transportadores é influenciada pela quantidade dietética do Zn, a fim de manter a homeostase dentro da célula. Ao entrar no enterócito, o Zn liga-se a uma proteína citosólica, nomeada como proteína intracelular rica em

cisteína, e a uma proteína de ligação não específica, com objetivo de transporte para membrana basolateral (Wu., 2017). As metalotioneínas (MTs) são proteínas responsáveis pelo transporte e armazenamento de metais no corpo, atuando como reservatório para o Zn após ingestão, com finalidade de regular as concentrações intercelulares de Zn e prevenir toxicidade do mineral (Kondaiah *et al.*, 2019; Shurson; Urriola; Hung., 2022; Wu., 2017).

1.4.2 Exigências nutricionais para suínos

O Zn é considerado um nutriente essencial e necessário em todas as dietas para suínos. O Zn nas suas fontes orgânicas e inorgânicas apresenta efeitos antimicrobianos, que reduzem a incidência de diarreia pós-desmame, e tem como objetivo promover o crescimento animal quando adicionado em altos níveis (e.g. farmacológicos) (Lei *et al.*, 2022). Para fontes inorgânicas, a suplementação de doses farmacológicas por mais de 3-4 semanas pode promover toxicidade aos leitões ou a resistência microbiana. A suplementação de Zn em doses farmacológicas necessárias melhora a saúde dos suínos (Shurson; Urriola; Hung., 2022). A alta suplementação de Zn inorgânico nas dietas, atuando como melhoradores de crescimento (Nilsen *et al.*, 2022). Em relação as exigências de Zn dietéticos dos leitões, é recomendado de 26,6 a 46,8 mg de Zn/dia (NRC, 2012), mas esta informação não é atualizada desde 1979 (Tabela 2). Esta exigência é para leitões com peso corporal de 5 a 11 kg. Acredita-se que estas recomendações de suplementação não sejam mais as mesmas devido aos avanços genéticos e sistemas intensivos de criação desde aquela época (Shurson; Urriola; Hung., 2022).

Tabela 2. Exigência nutricional dos leitões em período de creche.

Categoria animal	Recomendações nutricionais			
	Legislação UE mg/kg de dieta	EFSA mg/kg de dieta	NRC mg/kg de dieta	NRC mg/dia
Leitões pós-desmame	150	150	100	26,6-46,8

Adaptado de: BLAABJERG, K.; POULSEN, H. D. The use of zinc and copper in pig production. Aarhus: National Center for Jordbrug og Fødevarer, 2017.

1.4.3 Inter-relações nutricionais

1.4.3.1 Zinco e cobre

Além dos minerais Zn e cobre apresentarem função nutricional, eles também são usados em níveis farmacológicos nas dietas de suínos devido aos seus efeitos sobre o desempenho animal (Dalto; Audet; Matte., 2019). Em suínos, a absorção dietética de Zn e Cu em níveis nutricionais é inversamente proporcional à sua ingestão, ou seja, quanto maior a ingestão, menor absorção (Lebel *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2014). O Zn e o Cu não compartilham

transportadores específicos de alta afinidade na mucosa intestinal, sendo o Zn absorvido principalmente via ZIP4 e o Cu via Ctrl1. Dessa forma, a interação antagônica entre esses minerais ocorre predominantemente por mecanismos intracelulares, especialmente pela indução de metalotioneína, que apresenta maior afinidade pelo Cu, reduzindo sua absorção sistêmica (Dalto; Audet; Matte., 2019).

Como interação benéfica, Zn e Cu em níveis farmacológicos (>2000 mg/kg) para leitões, aumentou de 7% do ganho de peso nos primeiros 7 dias e de 10% durante os 21 dias de experimento em comparação com o tratamento controle sem suplementação de ZnO (De Mille, 2022). O Zn atua como cofator de diversas metaloenzimas, sendo que algumas possuem tanto Cu quanto Zn em sua composição, como a superóxido dismutase. Nesse contexto, pode ocorrer interação antagônica entre esses minerais. Altas concentrações de Zn na dieta de leitões estimulam a síntese de metalotioneína no intestino, proteína com alta afinidade por Cu, promovendo sua ligação e retenção nos enterócitos, o que reduz sua absorção e, consequentemente, aumenta a exigência de cobre (Espinosa; Stein., 2021).

Os efeitos negativos devido aos altos níveis de Zn na dieta sobre a disponibilidade de Cu enfatizam o risco potencial de deficiência de Cu devido à alta suplementação de Zn a longo prazo (Dalto; Audet; Matte., 2019; Dalto *et al.*, 2023). De fato, a suplementação de 3.000 mg/kg de ZnO promovem o aprisionamento intracelular de Cu e nos rins de leitões pós-desmame, reduzindo as concentrações sistêmicas (e.g. fígado e soro) e biodisponibilidade de Cu (Dalto *et al.*, 2023). Quando níveis supra nutricionais de CuSO₄ são adicionados à dieta de leitões, a captação intestinal de Cu aparentemente não é impactada pelo aumento dos níveis de Zn na dieta (Villeneuve *et al.*, 2025). Mas, o aumento do sequestro intracelular intestinal redução do influxo hepático de Cu e reabsorção renal prejudicada de Cu foram observados em leitões alimentados com 3.000 mg/kg de ZnO na dieta, impactando negativamente as concentrações séricas sistêmicas de Cu. Esses resultados mostram o risco potencial de deficiência de Cu sob suplementação supranutricional de ZnO na dieta a longo prazo durante o período pós-desmame, podendo prejudicar o crescimento dos leitões (Dalto *et al.*, 2023). Os altos níveis dietéticos de Zn induziram a uma deposição excessiva de Zn no fígado e com isso à privação de Cu nas mitocôndrias hepáticas. O desequilíbrio entre esses dois minerais causou disfunção mitocondrial e perturbou o sistema antioxidante hepático. Em nível sistêmico, altos níveis de Zn na dieta prejudicaram a atividade Cu/Zn e promoveram estresse oxidativo (Villeneuve *et al.*, 2025).

Há a importância de um equilíbrio dietético entre os minerais Zn e Cu na nutrição de leitões, devido aos níveis de Cu apresentarem efeito sobre a disponibilidade de Zn, ou seja, um

mineral influencia diretamente sobre a absorção do outro. Nesse sentido, uma proporção ótima entre Zn e Cu demonstrou melhorar a absorção de ambos os minerais dentro do organismo. Dentro dos níveis nutricionais, a proporção 120:8, que corresponde à recomendação do NRC (2012), parece otimizar a disponibilidade pós-absortiva líquida de Zn e Cu (Dalto; Audet; Matte., 2019).

1.4.3.2 Zinco e cálcio

O Ca atua como um antagonista do Zn por meio de interações químicas e fisiológicas no trato gastrointestinal. No lúmen intestinal, ambos os minerais estão presentes na forma de cátions divalentes (Ca^{2+} e Zn^{2+}), podendo interagir com ligantes como o fitato e formar complexos insolúveis, reduzindo a fração de Zn disponível para absorção (Lönnerdal, 2000). Embora não compartilhem os mesmos transportadores específicos, o aumento da concentração de Ca no ambiente intestinal pode reduzir indiretamente a absorção de Zn ao diminuir sua solubilidade e disponibilidade para transporte via ZIP4. Dessa forma, a interação entre Ca e Zn é caracterizada como uma interação metal-íon, podendo comprometer a biodisponibilidade do Zn, especialmente em dietas com elevada concentração de Ca e fitato (Maares; Haase, 2020).

Componentes fibrosos da dieta podem intensificar a interação entre Zn e Ca no trato gastrointestinal, reduzindo a biodisponibilidade do Zn. Esse efeito ocorre por diferentes mecanismos. Primeiramente, fibras, especialmente aquelas ricas em fitato e polissacarídeos não amiláceos, podem atuar como ligantes, promovendo a formação de complexos entre Zn^{2+} , Ca^{2+} e compostos orgânicos, resultando em estruturas pouco solúveis e de difícil absorção (Maares; Haase, 2020). Além disso, as fibras influenciam o trânsito e a dinâmica física do conteúdo intestinal, podendo alterar o tempo de retenção e a difusão dos minerais, o que afeta sua interação com a mucosa intestinal. Outro mecanismo relevante é a adsorção física ou química dos minerais à matriz fibrosa, reduzindo a fração livre de Zn disponível para transporte via enterócitos (Tokarčíková *et al.*, 2022). Dessa forma, a presença de fibra na dieta pode potencializar o efeito antagônico entre Ca e Zn, comprometendo a absorção e a biodisponibilidade do zinco. (Johnson; Iorliam, 2020).

1.4.3.3 Zinco e fitato

O fitato, que está naturalmente presente em ingredientes dietéticos, principalmente nas sementes de oleaginosas e cereais, pode ligar-se a alguns minerais, como Zn, Cu, Ferro (Fe) e Manganês (Mn), reduzindo a biodisponibilidade mineral ao animal (Bohn; Meyer; Rasmussen., 2008; Labarre *et al.*, 2025). O fitato se dissocia em ambiente de baixo pH e pode formar um

novo complexo de fitato com cátions divalentes, como Zn e Cu no intestino, limitando a absorção de Zn. Portanto, a utilização da enzima fitase auxilia na hidrólise do fitato, liberando os minerais para serem absorvidos (Jhonson; Iorliam., 2020). Além do fitato, vários fatores relacionados à dieta afetam as necessidades de Zn dos suínos, incluindo Ca, Cu, Cádmio (Cd), Cobalto (Co), histidina e concentrações e fontes de proteínas. Os resultados de vários estudos mostraram que a biodisponibilidade e retenção de Zn são melhoradas quando a fitase é adicionada às dietas de leitões desmamados (Shurson; Urriola; Hung., 2022). A suplementação de ZnO em níveis farmacológicos em dietas de leitões tende a reduzir a digestibilidade de Ca e fósforo (P) e de reduzir a eficiência da enzima fitase dietética (Liu *et al.*, 2018).

1.5 Óxido de zinco: Dos benefícios ao uso sustentável

1.5.1 Desempenho e saúde intestinal de leitões

Na suinocultura, os períodos críticos para o desenvolvimento intestinal em leitões ocorrem particularmente durante a fase neonatal e no período do desmame (Tang *et al.*, 2022). No início da vida do leitão, o trato gastrointestinal passa por abruptas mudanças em tamanho, composição microbiana, funções digestivas e imunológicas. Esses estágios são cruciais para o desenvolvimento adequado do intestino e o crescimento do leitão (Adewole; Kim; Nyachot., 2016).

A mucosa intestinal, responsável pela absorção de nutrientes e barreira contra patógenos, reveste o intestino e seus segmentos. A imaturidade morfofisiológica dos leitões lactentes e no pós-desmame comprometem a saúde intestinal e geral dos leitões, prejudicando a digestão e absorção de nutrientes (Kim, 2023). Outro ponto relacionado a imaturidade intestinal, é a transição da dieta líquida para a sólida, em que a introdução desta nova dieta e o estabelecimento de uma nova comunidade microbiana pode proporcionar estresse, dificultando a manutenção da saúde intestinal. Com a imaturidade e estresse neste período, os leitões ficam vulneráveis a infecções e ao desenvolvimento de diarreias. O influxo de novos microrganismos proporciona perturbação ao equilíbrio da microbiota (Zhao *et al.*, 2024).

As diarreias são comuns em leitões no período pós-desmame, provocadas por condições estressantes, imaturidade, agentes, mudanças e deficiência nutricional, e desequilíbrio microbiano que acometem os leitões (Tang *et al.*, 2024). Como agentes infecciosos, pode haver bactérias, vírus e parasitas. Um dos principais patógenos é a *Escherichia coli enterotoxigênica* (ETEC), que se fixa na mucosa intestinal e interrompe sua função, prejudicando a absorção e causando diarreias (Adewole; Kim; Nyachot., 2016).

1.5.2 Disponibilidade e impacto ambiental do ZnO

Há uma conscientização crescente sobre o impacto dos sistemas de produção animal no meio ambiente. No passado, os animais de produção eram alimentados com rações caseiras. O esterco produzido por esses animais era considerado uma mercadoria escassa e valiosa para manter a fertilidade do solo. As grandes quantidades de nutrientes excretados no esterco animal não são totalmente utilizadas no sistema solo-planta-animal gerando acúmulo no solo (Jongbloed, 2008).

A destinação indevida de dejetos sem tratamento em rios, lagos e solo pode provocar doenças (e.g. verminoses, alergias, hepatites), desconforto à população (e.g. proliferação de insetos e mau cheiro) e impactos ambientais (e.g. morte da fauna, toxicidade de plantas e eutrofização de cursos d'água) (Brito *et al.*, 2022); entretanto, esta destinação é pouco frequente atualmente, devido as atuais legislações vigentes. A aplicação de dejetos dos suínos no solo pode levar ao acúmulo de metais pesados no solo. A deposição de resíduos de suínos, como fezes e ração em solos, é uma importante fonte de poluição do solo e meios aquáticos (Van *et al.*, 2024).

Em 2003, a UE autorizou novos níveis máximos de microminerais nas rações animais, que para os suínos são apresentados apenas para Cu e Zn. Os requisitos fisiológicos mencionados neste documento devem ser a base para os níveis dietéticos máximos autorizados na UE e não doses farmacológicas como aquelas para Cu e Zn. Uma das razões foi que esses minerais presentes no esterco animal podem formar um risco ambiental considerável (Graber *et al.*, 2014). Em 2016, uma ampla discussão na UE sobre os níveis acumulados de Zn no solo culminou em diretrizes banindo a utilização de doses farmacológicas. A partir de 2022, a UE limitou os níveis máximos de suplementação do ZnO nas dietas de suínos em 150 mg/kg ou mg/kg, devido ao grande impacto ambiental causado por este mineral (Bonetti *et al.*, 2021). Entretanto, em muitos países a sua utilização ainda é ilimitada (Liu *et al.*, 2018). O uso supranutricional do ZnO nas granjas está diretamente ligado ao acúmulo de Zn no ambiente (Liu *et al.*, 2018; Luise *et al.*, 2024). Entretanto, países da Ásia e América ainda utilizam doses farmacológicas na suinocultura (Dahmer; Jones; Ferreyra, 2023).

As granjas suínolas utilizam extensivamente metais pesados como o Zn na forma de aditivo alimentar como alternativa aos antibióticos, para melhoria do crescimento e prevenção de infecções (Garcias *et al.*, 2025). No entanto, o uso excessivo de metais nas dietas dos suínos resulta na transferência aos dejetos, devido a não completa absorção dos metais pelos animais, causando o aumento da poluição ambiental. Normalmente, os solos aplicados com esterco

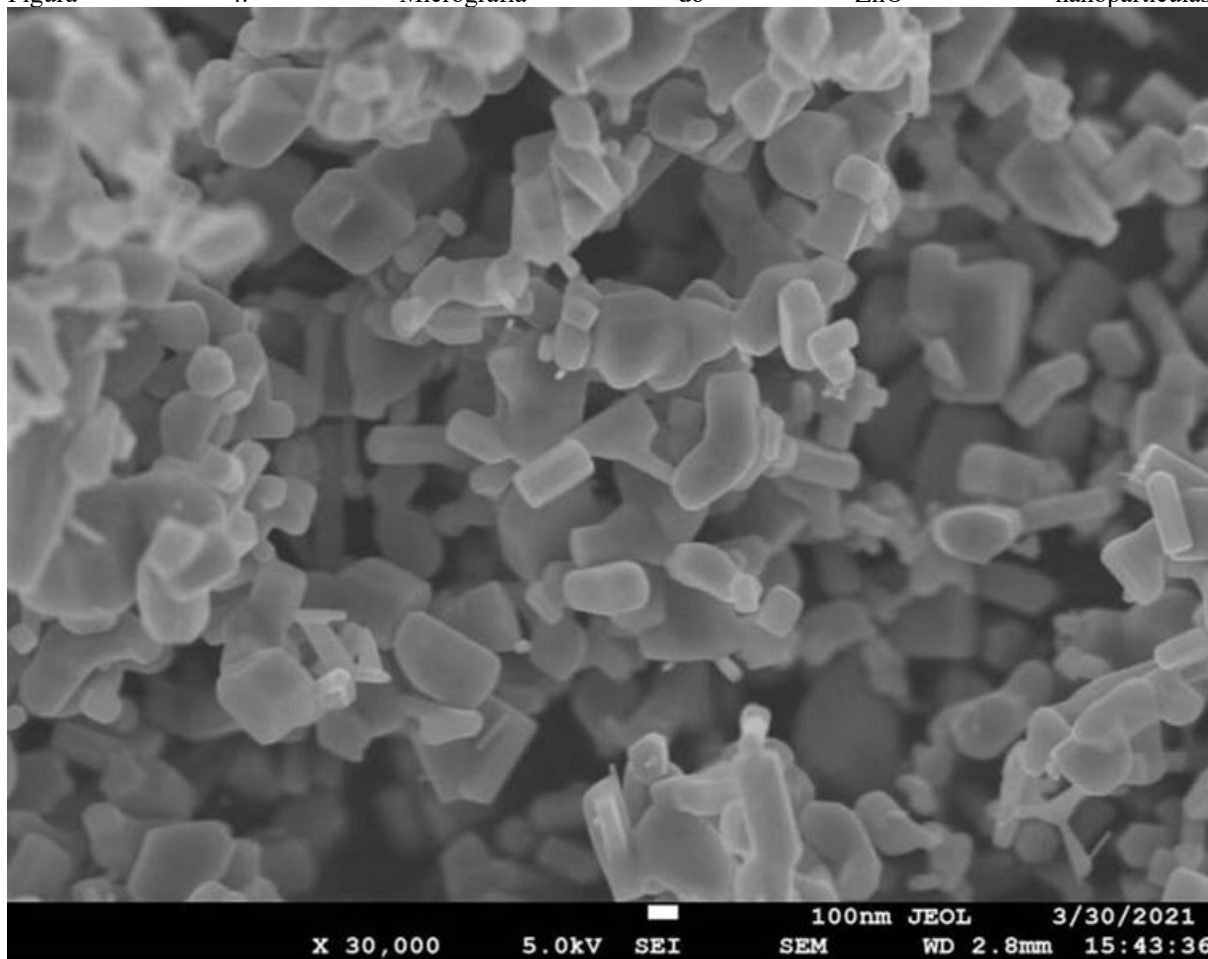
excedem os limites de Zn (Shi *et al.*, 2011). A poluição pelo ZnO tende a afetar o equilíbrio biológico do solo e dos microrganismos, prejudicar o ciclo dos nutrientes, e a fertilidade do solo, além de interferir na absorção e transporte de nutrientes essenciais, como o Fe e o Mn nas plantas (Koagouw *et al.*, 2022). Já nos ecossistemas aquáticos, o ZnO prejudica o crescimento e a sobrevivência de organismos, devido a toxicidade e diminuição dos níveis de oxigênio (Van *et al.*, 2024). A poluição do solo por metais pesados usando esterco animal também é uma ameaça potencial aos ecossistemas e à saúde humana (Li *et al.*, 2022).

1.5.2.1 Nanopartículas de ZnO

O rápido e contínuo crescimento de nanotecnologias faz com que se desenvolva novas oportunidades, principalmente na área animal. As nanopartículas de óxido de zinco (ZnO-NPs) são exemplos na produção animal. As nanotecnologias apresentam menor tamanho de partícula (1-100 nm) (Wang *et al.*, 2018), grande área de superfície, alta biodisponibilidade e apresentam novas propriedades de transporte e de absorção, fazendo com que seja uma forma eficiente (Figura 4). A suplementação de ZnO-NPs proporciona boas propriedades antibacterianas, habilidades de melhorar a utilização dos nutrientes da dieta, melhora no desempenho dos leitões e minimiza o impacto da diarreia pós-desmame (Xiao *et al.*, 2024). O ZnO-NPs apresenta eficiência quanto a promoção de crescimento, melhora da capacidade antioxidante e inibição da colonização de bactérias intestinais em leitões (Tang *et al.*, 2024). Quando comparado com o tradicional ZnO em uma dosagem de 2.000 mg/kg, há a redução da diarreia com uma dosagem de 400-800 mg/kg, auxiliando também no desempenho animal e regulação da microbiota intestinal (Zhou *et al.*, 2022).

Portanto, a suplementação de ZnO-NPs é promissora na substituição de doses farmacológicas de ZnO. As doses de ZnO-NPs utilizadas são bem menores comparada as doses farmacológicas do ZnO (WANG *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2022; TANG *et al.*, 2024).

Figura 4. Micrografia do ZnO nanopartículas.



Fonte: HASSAN, I. et al. Ameliorative effect of zinc oxide nanoparticles against potassium bromate-mediated toxicity in Swiss albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019. DOI: 10.1007/s11356-019-04443-4. Micrografia eletrônica de varredura (MEV) das nanopartículas de ZnO com aumentos de 23.000× a 5 kV.

1.5.2.2 ZnO revestido

O ZnO revestido é a nova forma de ZnO. Este revestimento previne a dissolução do ZnO prematuramente dentro do organismo, especificamente no estômago, proporcionando que seja liberado somente nos intestinos (Dong *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2024). O ZnO revestido é encapsulado por ácido esteárico, óleo de farelo de arroz de cadeia longa, ácido metassilícico, carboximetilcelulose sódica e outros componentes. Devido a este revestimento, a dissociação do ZnO revestido no estômago é baixa, em torno de 1,20%, enquanto o ZnO tradicional possui dissociação próxima de 79,17%. Ou seja, o ZnO tradicional é pouco absorvido no intestino dos suínos, diferente do revestido, em que sua maior parte é absorvida nos intestinos (DONG *et al.*, 2019). Com a proteção da camada de revestimento entérico, o núcleo interno do ZnO permanece intacto até alcançar o intestino, onde por meio da ação da lipase, o ZnO será liberado para desempenhar suas funções (Sun *et al.*, 2022; Lei; Kim., 2020).

A suplementação de pequenas doses de ZnO revestido (380-570 mg/kg) apresentou uma redução significativa da diarreia em leitões (Dong *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2024). O efeito antidiarreico do ZnO revestido é o mesmo comparado com a doses farmacológicas de 2.250 mg/kg de ZnO tradicional. A suplementação de 100 mg/kg de ZnO revestido promove o desempenho, melhora na estrutura e morfometria intestinal e consistência fecal em leitões infectados com *E. coli* (Tang *et al.*, 2024).

1.5.2.3 ZnO poroso

O ZnO poroso é uma nova forma de ZnO que têm apresentado resultados promissores em leitões de creche (Ming *et al.*, 2024; Tang *et al.*, 2024). Primeiramente, vale destacar que o efeito bacteriano é mais bem comparado ao ZnO tradicional (Peng *et al.*, 2019). Isto ocorre devido as propriedades físicas, como a alta pureza, a alta área de superfície específica, o tamanho de partícula específico e a excelente fluidez (Tang *et al.*, 2024). O ZnO poroso é composto por partículas agregadas com diâmetro inferior a 1 µm (Ming *et al.*, 2024). Embora seja suplementado em baixas dosagens (150 mg/kg), seu efeito sobre a redução da diarreia é eficiente, melhorando o desempenho e a saúde dos leitões (Tang *et al.*, 2024). Em vista do seu uso recente na suinocultura são necessários mais estudos para validar sua efetividade como uma forma sustentável de uso do ZnO na suinocultura.

1.5.2.4 Outras formas

Há a utilização de outras formas de ZnO, como ZnO-MMT (montmorillonita), ZnO-zeolita e ZnO-diosmectita (Wang *et al.*, 2021; Yu *et al.*, 2022). A argila montmorillonita (MMT) é basicamente composta por folhas tetraédricas de sílica com folhas octaédricas de alumínio. Este composto apresenta propriedades físico-químicas específicas (Yaghmaeiyan; Mirzaei; Delghavi., 2022), como alta área de superfície, alta capacidade de troca catiônica, de transporte de fármacos, capacidade adesiva e de adsorção. A MMT apresenta como vantagem a capacidade de agir como um transportador e de liberar nutrientes em sistemas de administração controlada de fármacos (Jayrajsinh *et al.*, 2017). Nos últimos anos, a MMT tem sido utilizada para retardar ou direcionar a liberação de fármacos, melhorar a dissolução, aumentar a estabilidade e modificar os padrões de administração (Hu *et al.*, 2012). O ZnO-MMT pode ser usado como uma alternativa potencial para altas doses de ZnO farmacológico na prevenção de diarreia em leitões desmamados (Huang *et al.*, 2023).

O ZnO/zeólita (SR-ZnO) é considerado uma nova forma de ZnO. Este composto é formado por aluminossilicatos microporoso cristalinos (Veronica *et al.*, 2024). A sua função é

dar suporte ao ZnO, fazendo com que a dissociação dele seja menor no estômago, chegue até os intestinos, para então ser absorvido corretamente (Wang *et al.*, 2020). O SR-ZnO apresentou uma melhor biodisponibilidade em comparação com o ZnO tradicional e auxiliou na redução da diarreia pós-desmame (Wang *et al.*, 2020).

A diosmectita é um mineral de argila aluminossilicato, e este mineral é composto por duas camadas interna de silício tetraédrico com alumínio octaédrico. Este mineral reforça a barreira da mucosa intestinal dos leitões e auxilia na regeneração epitelial, e proporciona efeito anti-inflamatório e antidiarreico (Da Silva *et al.*, 2022). Ao sintetizar o composto de ZnO junto com a diosmectita e suplementar nas dietas dos suínos, apresentou o alívio da diarreia pós-desmame e melhorou a integridade intestinal (Hu *et al.*, 2013).

Assim, as três formas análogas ao ZnO listadas acima são consideradas formas promissoras para diminuição da suplementação e menor excreção de ZnO. Mas, na literatura há poucos estudos relacionados. Nesta revisão sistemática foram compilados artigos relacionados a estes análogos. Com isso, no capítulo II serão apresentados resultados relacionados a eles.

1.6 Implicações e abordagem sistêmica

A meta-análise é uma técnica que tem como objetivo analisar e reunir diversos resultados, combinando dados de diversos estudos para produzir e quantificar novos resultados (Lovatto *et al.*, 2007). O objetivo em utilizar as metodologias analíticas e estatísticas é explicar a diversidade de dados discrepantes apresentados em diversos estudos envolvendo fatores comuns, como os mesmos níveis de ZnO. Posteriormente, os dados sintetizados através da meta-análise poderão fornecer uma outra resposta a partir desses estudos, podendo apresentar dados mais precisos para a comunidade científica, melhorando a representatividade dos dados e gerando uma nova e mais confiável hipótese (ST-Pierre, 2007). A utilização da meta-análise possibilita uma otimização maior dos resultados encontrados em pesquisas já finalizadas de diversas regiões do mundo. É um recurso muito importante para a tomada de decisão no campo, pois, muitas vezes, torna-se inviável o estudo de uma população muito grande de animais (Lovatto *et al.*, 2007), e a aprovação do projeto pelos comitês de ética vem sendo muito discutida (Roscoe; Jenkins, 2005).

Portanto, há diversas lacunas sobre os níveis de suplementação do ZnO, bem como qual das formas podem ser mais benéficas aos animais. Também, é importante saber qual a dose ideal que pode ser suplementada ao animal para que possa apresentar melhores resultados. Nesse sentido, a sistematização e meta-análise de dados pode contribuir para integrar o grande

volume de resultados publicados sobre o tema, e fazer uma síntese reproduzível e quantificável dos seus resultados. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar por meio da revisão sistemática e meta-análise o desempenho de leitões em creche alimentados com dietas contendo diferentes fontes e níveis de suplementação de ZnO.

Referências

ADEWOLE, D. I.; KIM, I. H.; NYACHOTI, C. M. Gut health of pigs: challenge models and response criteria with a critical analysis of the effectiveness of selected feed additives – a review. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, Seoul, v. 29, n. 7, p. 909–924, 2016. DOI: 10.5713/ajas.15.0795.

AMPOFO, E. A.; AWORTWE, D. Heavy metal (Cu, Fe and Zn) pollution in soils: pig waste contribution in the Central Region of Ghana. **Der Chemica Sinica**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2017.

AO, T. *et al.* Effects of dietary supplementation of organic minerals on the performance of broiler chicks fed oxidised soybean oil. **Journal of Applied Animal Nutrition**, Cambridge, v. 5, e5, 2017. DOI: 10.1017/jan.2017.5.

ATTAR, T. A mini review on importance and role of trace elements in the human organism. **Chemical Review and Letters**, v. 3, n. 2, p. 117–130, 2020. DOI: 10.22034/crl.2020.229025.1058

BECKER, L. L. *et al.* Effects of folic acid and zinc oxide on nursery pig growth performance. **Kansas Agricultural Experiment Station Research Reports**, Manhattan, v. 8, n. 10, 2022. DOI: 10.1093/jas/skad341.312

BLAABJERG, K.; POULSEN, H. D. The use of zinc and copper in pig production. **Aarhus: National Center for Jordbrug og Fødevarer**, 2017.

BONETTI, A. *et al.* Towards zero zinc oxide: feeding strategies to manage post-weaning diarrhea in piglets. **Animals**, Basel, v. 11, n. 3, art. 642, 2021. DOI: 10.3390/ani11030642.

BONH, L.; MEYER, A. S.; RASMUSSEN, S. K. Phytate: impact on the environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding. **Journal of Zhejiang University Science B**, Hangzhou, v. 9, n. 3, p. 165–191, 2008. DOI: 10.1631/jzus.B0710640.

BRUGGER, D. *et al.* The response of zinc transporter gene expression of selected tissues in a pig model of subclinical zinc deficiency. **Journal of Nutritional Biochemistry**, Amsterdam, v. 90, art. 108576, 2021. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108576.

BRITO, S. A. P. *et al.* Environmental impacts of swine farming. **Environmental Smoke**, v. 5, n. 1, p. 1–6, 2022.

CANIBE, N. *et al.* Review preventive measures to reduce post-weaning diarrhea in piglets. **Animals**, Basel, v. 12, n. 10, art. 1271, 2022. DOI: 10.3390/ani12192585

CHUEKE, G. V.; AMATUCCI, M. Métodos de sistematização de literatura em estudos científicos: bibliometria, meta-análise e revisão sistemática. **Revista Eletrônica de Negócios Internacionais**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 284–292, 2022.

CIARAMELLANO, F. *et al.* Combination of hydrolysable tannins and zinc oxide on enterocyte functionality: in vitro insights. **Biomolecules**, Basel, v. 14, n. 6, art. 693, 2024. DOI: 10.3390/biom14060693.

CONY, B. S. L. *et al.* Utilização de zinco na alimentação de matrizes suínas: uma revisão. São Paulo: **Editora Científica Digital**, 2021.

DA SILVA, K. *et al.* Long-term diosmectite use does not alter the gut microbiota in adults with chronic diarrhea. **BMC Microbiology**, London, v. 22, art. 170, 2022. DOI: 10.1186/s12866-022-02464-7.

DAHMER, P. L.; JONES, C. K.; FERREYRA, F. M. Evaluation of a microencapsulated form of zinc oxide on weanling pig growth performance, fecal zinc excretion, and small intestinal morphology. **Translational Animal Science**, Oxford, v. 8, txad108, 2024. DOI: 10.1093/tas/txad146

DALTO, D. B.; AUDET, I.; MATTE, J. J. Impact of dietary zinc: copper ratio on the postprandial net portal appearance of these minerals in pigs. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 97, n. 9, p. 3938–3946, 2019. DOI: 10.1093/jas/skz238

DALTO, D. B. *et al.* Effects of dietary zinc oxide levels on the metabolism of zinc and copper in weaned pigs. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 101, skad102, 2023. DOI: 10.1093/jas/skad055.

DE MILLE, C. M. *et al.* Dietary pharmacological zinc and copper enhance voluntary feed intake of nursery pigs. **Frontiers in Animal Science**, Lausanne, v. 3, art. 903214, 2022. DOI: 10.3389/fanim.2022.874284.

DEVARSHI, P. P. *et al.* Comparative absorption and bioavailability of various chemical forms of zinc in humans: a narrative review. **Nutrients**, Basel, v. 16, n. 2, art. 247, 2024. DOI: 10.3390/nu16244269.

DMYTRIV, T. R. *et al.* Intestinal barrier permeability: the influence of gut microbiota, nutrition, and exercise. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 15, art. 1298745, 2024. DOI: 10.3389/fphys.2024.1380713.

DONG, X. *et al.* Supplemental-coated zinc oxide relieves diarrhea by decreasing intestinal permeability in weanling pigs. **Journal of Applied Animal Research**, v. 47, n. 1, 2019. DOI: 10.1080/09712119.2019.1645673.

EINHORN, V.; HAASE, H.; MAARES, M. Interaction and competition for intestinal absorption by zinc, iron, copper, and manganese at the intestinal mucus layer. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 84, 2024. DOI: 10.1016/j.jtemb.2024.127459.

EKHLAS, D. *et al.* Comparison of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from Irish commercial pig farms with and without zinc oxide and antimicrobial usage. **Gut Pathogens**, v. 15, n. 1, 2023. DOI: 10.1186/s13099-023-00534-3.

ESPINOSA, C.; STEIN, H. H. Digestibility and metabolism of copper in diets for pigs and influence of dietary copper on growth performance, intestinal health, and overall immune status: a review. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 12, 2021. DOI: 10.1186/s40104-020-00533-3.

GARCÍAS, B. *et al.* Characterization of antibiotic determinants and heavy metal resistance genes in *Escherichia coli* from pigs in Catalonia. **Microbial Genomics**, 2025. DOI: 10.1099/mgen.0.001371.

GOFF, J. P. Invited review: mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid-base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status. **Journal of Dairy Science**, v. 101, 2018. DOI: 10.3168/jds.2017-13112.

GRABER, I. *et al.* Accumulation of copper and zinc in Danish agricultural soils in intensive pig production areas. **Danish Journal of Geography**, 2014. DOI: 10.1080/00167223.2005.10649536.

HA, D. H. *et al.* Influence of pig farms on the environment in Northern Vietnam: effect of some solutions – a review. **Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology**, 2020. DOI: 10.9790/2402-1409015259

HASSAN, I. *et al.* Ameliorative effect of zinc oxide nanoparticles against potassium bromate-mediated toxicity in Swiss albino rats. **Environmental Science and Pollution Research**, 2019. DOI: 10.1007/s11356-019-04443-4.

HILL, G. M.; SHANNON, M. C. Copper and zinc nutritional issues for agricultural animal production. **Biological Trace Element Research**, 2019. DOI: 10.1007/s12011-018-1578-5.

HORACIO, A.; ROSTAGNO, H. S.; GOMES, P. C. Tabelas brasileiras para aves e suínos: composição de alimentos e exigências nutricionais. Viçosa, MG: Universidade Federal de Viçosa, 2017.

HUANG, L.; TEPAAMORNDECH, S. The SLC30 family of zinc transporters- A review of current understanding of their biological and pathophysiological roles. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 34, p. 548-560, 2013. DOI: 10.1016/j.mam.2012.05.008.

HUANG, M. *et al.* Dietary Zinc-Loaded Montmorillonite Supplementation Improves Growth Performance, Diarrhea, Intestinal Barrier Function and Regulating Gut Microbiota in Weaned Piglets. **Animals**, 2023. DOI: 10.3390/ani13233630.

JANCZYK, P. *et al.* No protective effects of high-dosage dietary zinc oxide on weaned pigs infected with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 79, n. 9, 2013. DOI: 10.1128/AEM.03577-12.

JAYRAJSINH, S. *et al.* Montmorillonite nanoclay as a multifaceted drug-delivery carrier: a review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 2017. DOI: 10.1016/j.jddst.2017.03.023.

JONGBLOED, A. W. Environmental pollution control in pigs by using nutrition tools. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 37, p. 215–229, 2008. DOI: 10.1590/S1516-35982008001300026.

JOHNSON, N. C.; IORLIAM, B. Defining the interactions between calcium (Ca) and zinc (Zn) and dietary strategies for improving their availabilities in the nourishment of the growing swine: a review. **International Journal of Advanced Research and Publications**, v. 4, p. 152–154, 2020.

KIM, H. B. Gut health and influencing factors in pigs. **Animals**, 2023. DOI: 10.3390/ani13081350

KIOURI, D. P. *et al.* Multifunctional role of zinc in human health: an update. **EXCLI Journal**, v. 22, p. 809–827, 2023. DOI: 10.17179/excli2023-6335.

KOAGOUW, W. *et al.* Metals in green mussels: is there any effect on their reproduction? **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**, 2022. DOI: 10.1088/1755-1315/1027/1/012004.

KONDAIAH, P. *et al.* Iron and zinc homeostasis and interactions: does enteric zinc excretion cross-talk with intestinal iron absorption? **Nutrients**, 2019. DOI: 10.3390/nu11081885.

KOURY, J.; DONANGELO, C. Zinc, oxidative stress and physical activity. **Revista de Nutrição**, 2003. DOI: 10.1590/S1415-52732003000400007.

LABARRE, J. *et al.* Antagonistic effect of increasing dietary zinc on the efficiency of microbial phytase on calcium, phosphorus, and zinc digestibility and status in pigs: a meta-analysis. **Animal**, v. 19, 2025. DOI: 10.1016/j.animal.2025.101604.

LEBEL, A.; MATTE, J. J.; GUAY, F. Effect of mineral source and mannan oligosaccharide supplements on zinc and copper digestibility in growing pigs. **Archives of Animal Nutrition**, 2014. DOI: 10.1080/1745039X.2014.954357.

LEI, X. J.; KIM, I. H. Low dose of coated zinc oxide is as effective as pharmacological zinc oxide in promoting growth performance, reducing fecal scores, and improving nutrient digestibility and intestinal morphology in weaned pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 245, 2018. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2018.06.011.

LEI, X. J. *et al.* Novel zinc sources as antimicrobial growth promoters for monogastric animals: a review. **Journal of Animal Science and Technology**, v. 31, p. 187–196, 2022. DOI: 10.5187/jast.2022.e1.

LI, N. *et al.* Heavy metal distribution profiles in soil and groundwater near pig farms in China. **Chemosphere**, v. 294, 2022. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.133721.

LI, X. *et al.* Dietary supplementation with zinc oxide increases IGF-I and IGF-I receptor gene expression in the small intestine of weanling piglets. **Journal of Nutrition**, v. 136, 2006. DOI: 10.1093/jn/136.7.1786.

LIU, Y. *et al.* Non-antibiotic feed additives in diets for pigs: a review. **Animal Nutrition**, 2018. DOI: 10.1016/j.aninu.2018.01.007.

LIU, Y. *et al.* Digestibility and retention of zinc, copper, manganese, iron, calcium, and phosphorus in pigs fed diets containing inorganic or organic minerals. **Journal of Animal Science**, 2014. DOI: 10.2527/jas.2013-7080.

LÖNNERDAL, B. Dietary Factors Influencing Zinc Absorption. **The Journal of Nutrition**, v. 130, p. 1378-1383, 2000. DOI: 0022-3166/00.

LOVATTO, P. A. *et al.* Meta-análise em pesquisas científicas: enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 285–294, 2007. DOI: 10.1590/S1516-35982007001000026.

LUISE, D. *et al.* Effect and mode of action of different doses and sources of zinc in weaning pigs using a meta-analytical and systematic review approach. **Italian Journal of Animal Science**, 2024. DOI: 10.1080/1828051X.2023.2300810

MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. The importance of zinc in human nutrition. **Revista de Nutrição**, Campinas, 2004. DOI: 10.1590/S1415-52732004000100009.

MARQUES, R. S. *et al.* Effects of organic or inorganic cobalt, copper, manganese, and zinc supplementation to late-gestating beef cows on productive and physiological responses of the offspring. **Journal of Animal Science**, v. 94, n. 3, p. 1215–1226, 2016. DOI: 10.2527/jas.2015-0036.

MAARES, M.; HAASE, H. A guide to human zinc absorption: general overview and recent advances in vitro intestinal models. **Nutrients**, 2020. DOI: 10.3390/nu12030762.

MENDES, C. R. *et al.* Antibacterial action and target mechanisms of zinc oxide nanoparticles against bacterial pathogens. **Scientific Reports**, 2021. DOI: 10.1038/s41598-022-06657-y.

MING, D. *et al.* Porous zinc oxide and plant polyphenols as a replacement for high-dose zinc oxide on growth performance, diarrhea incidence, intestinal morphology and microbial diversity of weaned piglets. **Animals**, v. 14, n. 3, 2024. DOI: 10.3390/ani14030523.

MONTORO-HUGUET, M.; BELLOC, B.; DOMÍNGUEZ-CAJAL, M. Small and large intestine (I): malabsorption of nutrients. **Nutrients**, v. 4, 2021. DOI: 10.3390/nu13041254.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). Nutrient requirements of swine. 11. ed. Washington, DC: National Academies Press, 2012.

NIELSEN, T. S. *et al.* Bioavailability of different zinc sources in pigs 0–3 weeks post-weaning. **Animals**, v. 12, 2022. DOI: 10.3390/ani12212921.

NIKITAEV, Y. A. *et al.* A heterogeneous photosensitizer based on zinc oxide for photo cleaning of aquatic media. **Technical Physics**, v. 66, p. 88–91, 2022. DOI: 10.1134/S1028335821030046

PEI, X. *et al.* Effects of dietary zinc oxide nanoparticles supplementation on growth performance, zinc status, intestinal morphology, microflora population, and immune response in weaned pigs. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 2018. DOI: 10.1002/jsfa.9312.

PENG, P. *et al.* The effects of dietary supplementation with porous zinc oxide on growth performance, intestinal microbiota, morphology, and permeability in weaned piglets. **Animal Science Journal**, v. 90, n. 9, 2019. DOI: 10.1111/asj.13228.

RADKE, S. *et al.* Zinc-responsive parakeratosis in growing pigs. **Journal of Swine Health and Production**, v. 32, n. 1, 2023. DOI: 10.54846/jshap/1361.

ROSA, D. M. *et al.* Swine wastewater: impacts on soil, plant and leachate. **Journal of the Brazilian Association of Agricultural Engineering**, 2017. DOI: 10.1590/1809-4430-Eng.Agric.v37n5p928-939/2017.

ROSCOE, D. D.; JENKINS, S. A. A meta-analysis of campaign contributions' impact on roll call voting. **Social Science Quarterly**, v. 86, n. 1, p. 52–68, 2005. DOI: 10.1111/j.0038-4941.2005.00290.x.

SAMARIN, G. *et al.* The environmental impact of pig farming. **International Research Conference on Challenges and Advances in Farming, Food Manufacturing, Agricultural Research and Education**, 2021. DOI: 10.18502/kl.v0i0.9031.

SCHOKKER, D. *et al.* Dietary supplementation of zinc oxide modulates intestinal functionality during the post-weaning period in clinically healthy piglets. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 14, n. 1, 2023. DOI: 10.1186/s40104-023-00925-1.

SCHOOFS, H.; SCHMIT, J.; RINK, L. Zinc toxicity: Understanding the limits. **Molecules**, 2024. DOI: 10.3390/molecules29133130.

SHEN, J. *et al.* Coated zinc oxide improves intestinal immunity function and regulates microbiota composition in weaned piglets. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 12, p. 2123–2134, 2014. DOI: 10.1017/S0007114514000300.

SHI, J. *et al.* Potential risks of copper, zinc, and cadmium pollution due to pig manure application in a soil–rice system under intensive farming. **Journal of Environmental Quality**, 2011. DOI: 10.2134/jeq2010.0316.

SHURSON, G. C.; URRIOLOA, P. E.; HUNG, Y. T. Too much of a good thing: rethinking feed formulation and feeding practices for zinc in swine diets to achieve One Health and environmental sustainability. **Animals**, 2022. DOI: 10.3390/ani12233374.

SOUZA, R. C. *et al.* Antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles synthesized by solochemical processes. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 36, n. 2, p. 885–893, 2019. DOI: 10.1590/0104-6632.20190362s20180027.

ST-PIERRE, N. R. Meta-analyses of experimental data in the animal sciences. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 343–358, 2007. DOI: 10.1590/S1516-35982007001000031.

SUN, Y. B. *et al.* Effects of nano zinc oxide as an alternative to pharmacological dose of zinc oxide on growth performance, diarrhea, immune responses, and intestinal microflora profile in weaned piglets. **Animal Feed Science and Technology**, v. 258, 2019. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2019.114312.

TANG, Q. *et al.* Nutrition strategies to control post-weaning diarrhea of piglets: from the perspective of feeds. **Animal Nutrition**, v. 17, 2024. DOI: 10.1016/j.aninu.2024.03.006.

TANG, X. *et al.* The mechanism of zinc oxide in alleviating diarrhea in piglets after weaning: a review from the perspective of intestinal barrier function. **International Journal of Molecular Sciences**, 2024. DOI: 10.3390/ijms251810040.

TOKARČIKOVÁ, K. *et al.* Trace Mineral Solubility and Digestibility in the Small Intestine of Piglets Are Affected by Zinc and Fibre Sources. *Agriculture*, v. 12, 2022. DOI: 10.3390/agriculture12040517.

VAN, H. T. *et al.* Effects of Zn pollution on soil: pollution sources, impacts and solutions. **Results in Surfaces and Interfaces**, 2024. DOI: 10.1016/j.rsurfi.2024.100360.

VERONICA, J. *et al.* Synthesis of composite ZnO–zeolite and its application as adsorbent: a systematic review. **Journal Kartika Kimia**, 2024. DOI: 10.26874/jkk.v7i2.264.

VILLENEUVE, G. *et al.* Effects of increasing dietary zinc oxide levels on the hepatic mitochondrial energy metabolism, oxidative balance and antioxidant system in weaned piglets. **Revista da Ciência Animal**, v. 103, 2025. DOI: 10.1093/jas/skaf031

WANG, C. *et al.* Effects of dietary zinc oxide nanoparticles on growth, diarrhea, mineral deposition, intestinal morphology, and barrier of weaned piglets. **Biological Trace Element Research**, v. 185, n. 2, p. 364–374, 2018. DOI: 10.1007/s12011-018-1266-5.

WANG, H.; YU, S. J.; KIM, I. H. Evaluation on the growth performance, nutrient digestibility, faecal microbiota, noxious gas emission, and faecal score on weaning pigs supplemented with and without probiotics complex supplementation at different levels of zinc oxide. **Animals**, v. 13, n. 3, 2023. DOI: 10.3390/ani13030381.

WANG, J. *et al.* Effects of zinc oxide/zeolite on intestinal morphology, intestinal microflora, and diarrhea rates in weaned piglets. **Biological Trace Element Research**, 2021. DOI: 10.1007/s12011-020-02262-0.

WANG, L. X. *et al.* Epidermal growth factor promotes intestinal secretory cell differentiation in weaning piglets via Wnt/ β -catenin signalling. **Animals**, 2020. DOI: 10.1017/S1751731119002581.

WANG, X. *et al.* Zinc supplementation modifies tight junctions and alters barrier function of Caco-2 human intestinal epithelial layers. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 58, n. 1, p. 77–87, 2013. DOI: 10.1007/s10620-012-2328-8.

WANI, A. L. *et al.* Zinc: an element of extensive medical importance. **Current Medicine Research and Practice**, v. 7, n. 3, p. 90–98, 2017. DOI: 10.1016/j.cmrp.2017.02.006.

WIJTEN, P. J. A.; VAN DER MEULEN, J.; VERSTEGEN, M. W. A. Intestinal barrier function and absorption in pigs after weaning: a review. **British Journal of Nutrition**, 2011. DOI: 10.1017/S0007114510005660.

WU, G. Principles of animal nutrition. **Boca Raton: Taylor & Francis Group**, 2017. DOI: 10.1201/9781315120065.

XIAO, X. *et al.* The effect of sodium alginate-coated nano-zinc oxide on the growth performance, serum indexes and fecal microbial structure of weaned piglets. **Animals**, 2024. DOI: 10.3390/ani14010146.

YAGHMAEIYAN, N.; MIRZAEI, M.; DELGHAHI, R. Montmorillonite clay: introduction and evaluation of its applications in different organic syntheses as catalyst: a review. **Results in Chemistry**, 2022. DOI: 10.1016/j.rechem.2022.100549.

YANG, H. *et al.* Effects of weaning on intestinal upper villus epithelial cells of piglets. **PLOS ONE**, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0150216.

YOUN, S. M.; CHOI, S. J. Food additive zinc oxide nanoparticles: dissolution, interaction, fate, cytotoxicity, and oral toxicity. **International Journal of Molecular Sciences**, 2022. DOI: 10.3390/ijms23116074.

YU, L. *et al.* Dietary palygorskite clay-adsorbed nano-zinc oxide supplementation improves the intestinal barrier function of weanling pigs. **Frontiers in Nutrition**, 2022. DOI: 10.3389/fnut.2022.857898.

ZHANG, Y. *et al.* Zinc oxide administration relieves the diarrhea of ETEC K88-infected piglets by reducing ileal apoptosis and maintaining gut microbial balance. **Veterinary Sciences**, 2025. DOI: 10.3390/vetsci12020115.

ZHAO, X. *et al.* Tryptophan metabolism and piglet diarrhea: where we stand and the challenges ahead. **Animal Nutrition**, v. 17, p. 123–133, 2024. DOI: 10.1016/j.aninu.2024.03.005.

ZHENG, L. *et al.* Intestinal health of pigs upon weaning: challenges and nutritional intervention. **Frontiers in Veterinary Science**, 2021. DOI: 10.3389/fvets.2021.628258.

ZHOU, B. *et al.* Zinc oxide nanoparticle improves the intestinal function of intrauterine growth retardation finishing pigs via regulating intestinal morphology, inflammation, antioxidant status, and autophagy. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, 2022. DOI: 10.3389/fvets.2022.884945.

ZHU, C. *et al.* Dietary zinc oxide modulates antioxidant capacity, small intestine development, and jejunal gene expression in weaned piglets. **Biological Trace Element Research**, v. 175, n. 2, p. 331–338, 2017. DOI: 10.1007/s12011-016-0767-3.

CAPÍTULO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE SOBRE FONTES E NÍVEIS DE ÓXIDO DE ZINCO PARA LEITÕES EM CRECHE.

RESUMO

A suplementação de óxido de zinco em dietas para leitões de creche é uma estratégia nutricional amplamente utilizada para mitigar os desafios produtivos do pós-desmame, visando otimizar tanto o desempenho zootécnico quanto a integridade da saúde intestinal dos animais. O presente estudo objetivou integrar, por meio de uma abordagem sistemática e meta-analítica, artigos científicos indexados publicados sobre a suplementação de óxido de zinco (ZnO) em dietas para leitões de creche. Os critérios de seleção dos artigos incluíram: 1) a avaliação de diferentes fontes (ZnO convencional e seus análogos) e níveis de suplementação de óxido de zinco (0-150 mg/kg (baixo), 151-999 mg/kg (médio), 1000-1999 mg/kg (alto) e acima de 2000 mg/kg (muito alto), 2) dietas formuladas especificamente para a fase de creche, e 3) resultados de desempenho, morfometria intestinal e bioquímicos. Um banco de dados foi construído a partir de 108 estudos revisados por pares, publicados entre 1994 e 2024, abrangendo 931 tratamentos e um total de 20.521 leitões. Os dados foram analisados utilizando análises de correlação, variância e covariância. A análise de Higgins indicou alta heterogeneidade (96%) entre os estudos. Considerando a heterogeneidade verificada, o modelo misto considerou os efeitos fixos: fontes de ZnO, níveis de suplementação, fase da creche e, aleatórios: efeito do artigo, idade ou peso inicial. O ganho médio diário, o consumo de ração e a conversão alimentar diminuíram durante as primeiras semanas após o desmame em relação ao restante do período de creche ($P < 0,001$). A suplementação com ZnO em níveis supra nutricionais (>2000 mg/kg) aumentou o ganho de peso diário médio em 10,38% e reduziu a conversão alimentar em 5,80% ($P < 0,05$) em comparação com níveis baixos de ZnO (até 150 mg/kg). Além disso, a suplementação de ZnO acima de 2000 mg/kg aumentou altura das vilosidades no duodeno e jejuno, enquanto altos níveis de ZnO (1000–1999 mg/kg) aumentam a relação AV:PC no jejuno em comparação com níveis baixos de ZnO (até 150 mg/kg). Dosagens > 2.000 mg/kg de ZnO em dietas melhoram o ganho de peso de leitões em pós-desmame e doses intermediárias (151 a 2.000 mg/kg) possuem desempenho semelhante em leitões na creche. Dosagens >1.000 mg/kg de ZnO causam hipertrofia sobre as vilosidades de duodeno e jejuno melhorando a saúde intestinal.

Palavras chaves: análise integrada de estudos, desempenho de leitões, morfometria intestinal, pós-desmame, saúde intestinal.

2.1 Introdução

O período pós-desmame é uma das fases mais críticas da suinocultura, pois combina estressores nutricionais, ambientais e sociais que frequentemente resultam em perdas de desempenho associadas a enteropatias causadas por diarreias multifatoriais.

Em dietas para leitões de creche, o óxido de Zn (ZnO) é amplamente utilizado, principalmente em doses farmacológicas, que variam de 2.000 a 4.000 mg/kg ou mg/kg de dieta (Ng'ang'a *et al.*, 2025). Nesse contexto, a suplementação de óxido de zinco (ZnO) em níveis farmacológicos tem sido utilizada como uma estratégia para mitigar DPD e sustentar o desempenho na creche, por efeitos multifatoriais que incluem modulação da microbiota,

melhora da morfologia e da função de barreira intestinal, além de respostas associadas a imunidade e estresse oxidativo (Lei; Kim, 2018; Liu *et al.*, 2018; Luise *et al.*, 2024). Entretanto, a eficácia do ZnO ocorre tipicamente em níveis supranutricionais, enquanto a absorção de Zn em animais não ruminantes é limitada ($\approx 20\%$), favorecendo elevada excreção fecal e potencial acúmulo ambiental. Adicionalmente, é destacado o papel de co-seleção de resistência antimicrobiana em cenários de exposição a metais como o Zn. (Liu *et al.*, 2018; Ng'ang'a *et al.*, 2025). Como consequência, a União Europeia banuiu o uso de níveis farmacológicos de ZnO (e.g. limitou sua utilização a 150 mg/kg ou mg/kg) em dietas para suínos a partir de junho de 2022, reforçando a necessidade de estratégias que mantenham desempenho com menor carga ambiental e sanitária (Liu *et al.*, 2018).

Paralelamente, a literatura recente ampliou a investigação de fontes e tecnologias alternativas do ZnO (e.g. ZnO microencapsulado/revestido, nanoparticulado, poroso e compósitos/híbridos), visando aumentar a biodisponibilidade e/ou direcionar a liberação intestinal do Zn, com potencial para reduzir a dose necessária para respostas produtivas e intestinais (Tang *et al.*, 2024). Tais fontes/tecnologias aumentam biodisponibilidade ou modulam a liberação intestinal podem manter respostas semelhantes em faixas de dose inferiores às tradicionalmente usadas (Sun *et al.*, 2022).

Estudos de revisão sistemática e meta-análise anteriores indicam efeitos positivos do ZnO farmacológico sobre o ganho de peso e eficiência alimentar em leitões em creche (Sales *et al.*, 2013), somados ao aumento nas concentrações séricas de Zn no sangue (Ogbuewu & Mbajorgu, 2023), além de resultados superiores no desempenho e morfologia intestinal, indicam a contribuição de fontes alternativas ao ZnO em dietas de leitões em creche (Luise *et al.*, 2024). Entretanto, estas meta-análises confirmam que a alta heterogeneidade entre estudos no tema quanto a dose, duração, idade/peso ao desmame, desafio sanitário e composição das dietas, limitações em quantificar os níveis de inclusão e fontes/tecnologia de ZnO, bem como a síntese quantitativa limitada e inconsistente para desfechos de morfometria intestinal e marcadores bioquímicos são os principais desafios em estudos de meta-análises. Considerando esses desafios, torna-se essencial valorizar novos desfechos em estudos de meta-análise, como morfometria intestinal, biomarcadores de integridade e função intestinal, bem como respostas imunológicas e oxidativas. A inclusão desses parâmetros permite uma avaliação mais abrangente dos efeitos do ZnO e de suas alternativas, indo além do desempenho zootécnico tradicional. Adicionalmente, a heterogeneidade identificada evidencia a necessidade de novos estudos que abordem, de forma sistemática, variáveis como dose, duração da suplementação, tipo de desafio sanitário, idade/peso ao desmame e composição da dieta, além de explorar

tecnologias alternativas de ZnO (microencapsulado, nanoparticulado, poroso, híbrido), especialmente em faixas de dose inferiores às convencionais. Portanto, há uma lacuna metodológica e de escopo que deve ser preenchida por pesquisas futuras, priorizando desfechos inovadores e modelagens dose–resposta, a fim de subsidiar recomendações mais precisas e sustentáveis para a suplementação de ZnO em leitões de creche.

Diante disso, sugere-se que (i) níveis supra nutricionais de ZnO melhoram o desempenho e integridade intestinal, com maior magnitude nas primeiras semanas pós-desmame; e (ii) diferentes análogos ou tecnologias associadas ao ZnO aumentam a biodisponibilidade ou modulam a liberação intestinal podendo manter respostas semelhantes em faixas de doses inferiores às tradicionalmente usadas.

2.2 Material e Métodos

2.2.1 Sistematização das informações: seleção dos artigos

Uma análise sistemática criteriosa foi conduzida para selecionar os estudos que compuseram a base de dados. Os estudos foram selecionados pelas bases eletrônicas Periódicos Capes, Scielo, Science Direct, Web of Science, Pub Med, e Scholar Google, usando termos de busca no idioma inglês. A estratégia de busca dos estudos foi de acordo com o método adaptado “PICO”, com a combinação e variação de termos para definir a população (e.g. leitões em creche), intervenção (e.g. óxido de zinco) e desfecho (e.g. estimar níveis ótimos, desempenho, morfometria intestinal, respostas bioquímicas e respostas imunológicas). As buscas pelos estudos foram realizadas entre abril e agosto de 2024.

Os estudos encontrados foram criteriosamente avaliados quanto à sua qualidade e pertinência aos objetivos propostos, seguindo os critérios de seleção definidos anteriormente, para posteriormente serem incluídos na base de dados. Os critérios de seleção avaliados foram: a) estudos com leitões em creche; b) suplementação de ZnO nas dietas; e c) respostas ao ZnO (desempenho, morfometria intestinal, respostas bioquímicas, respostas imunológicas). Diversos estudos foram excluídos da base por não estarem adequados aos critérios de seleção. Estudos envolvendo suínos em outras fases ou usando outros aditivos ou testando o ZnO associado com outro aditivo foram removidos. Outros estudos também foram removidos por não apresentarem pelo menos um dos desfechos listados acima ou seus resultados foram expressos nas formas de figuras, impossibilitando a tabulação de dados.

O espaço temporal do estudo foi determinado em 30 anos (1994-2024). Considerando os termos da estratégia de busca e o espaço temporal, um total de 1.000 artigos foram

previamente selecionados. Após realizar a exclusão de duplicados, um total de 460 artigos foram obtidos. Com o processo de elegibilidade, um total de 108 artigos restaram para comporem a base de dados.

2.2.2 Gerenciamento de banco de dados, codificação e filtragem dos dados

Ao término da etapa de seleção, os estudos foram computados em uma planilha eletrônica pertencente ao Microsoft Excel, onde cada coluna representou uma variável e cada linha um tratamento. Os dados tabulados incluíram informações relativas aos aspectos bibliográficos (e.g. autores, ano, periódico, país e instituição de origem, etc.), as características experimentais (linhagem genética, idade, peso inicial, tempo de experimentação, temperatura ambiente, composição da dieta, presença ou não de desafio sanitário, tipo de desafio, patógenos, etc.), aos tratamentos (formas e níveis de ZnO nas dietas e as relações Zn:Cu), e aos resultados de desempenho animal, como GPD, CMD e CA, morfometria intestinal, como AV, PC e relação AV/PC, respostas bioquímicas, respostas imunológicas, desafio sanitário e interação nutricional com ingredientes da dieta.

Foram criadas codagens moderadoras para considerar: a) efeito de estudo, em que cada artigo recebeu um número sequencial (COD 01, 02, 03...), b) codificação interestudo (COD artigo 01 + tratamento = 011), e c) codificação intraestudos, para considerar os efeitos de medidas repetidas no tempo ou doses seriadas. Outras codificações foram aplicadas para caracterizar os tratamentos e padronizar grupos na análise dos dados (Suavant, 2020). Assim, os estudos foram codificados em fontes de ZnO e tratamento controle (CON), sem suplementação de ZnO. Os níveis de ZnO, independente da fonte utilizada, foram classificados de 1 a 150 mg de ZnO/kg de dieta para atender o nível básico de suplementação para os leitões de creche (NRC, 2012); 151-999 mg de ZnO/kg de dieta considerados níveis intermediários; 1000-1999 mg de ZnO/kg de dieta considerados níveis altos; e suplementações superiores a 2000 mg de ZnO/kg de dieta, considerado como doses supranutricionais (NRC, 2012; Feedap *et al.*, 2016).

2.2.3 Análise estatística

Os dados foram analisados graficamente objetivando verificar a coerência e distribuição biológica. Com base nessa análise foram formuladas hipóteses de correlação para definir o modelo estatístico. As análises de correlações entre as colunas da base de dados foram aplicadas para identificar a presença de colinearidade entre variáveis. A definição das variáveis

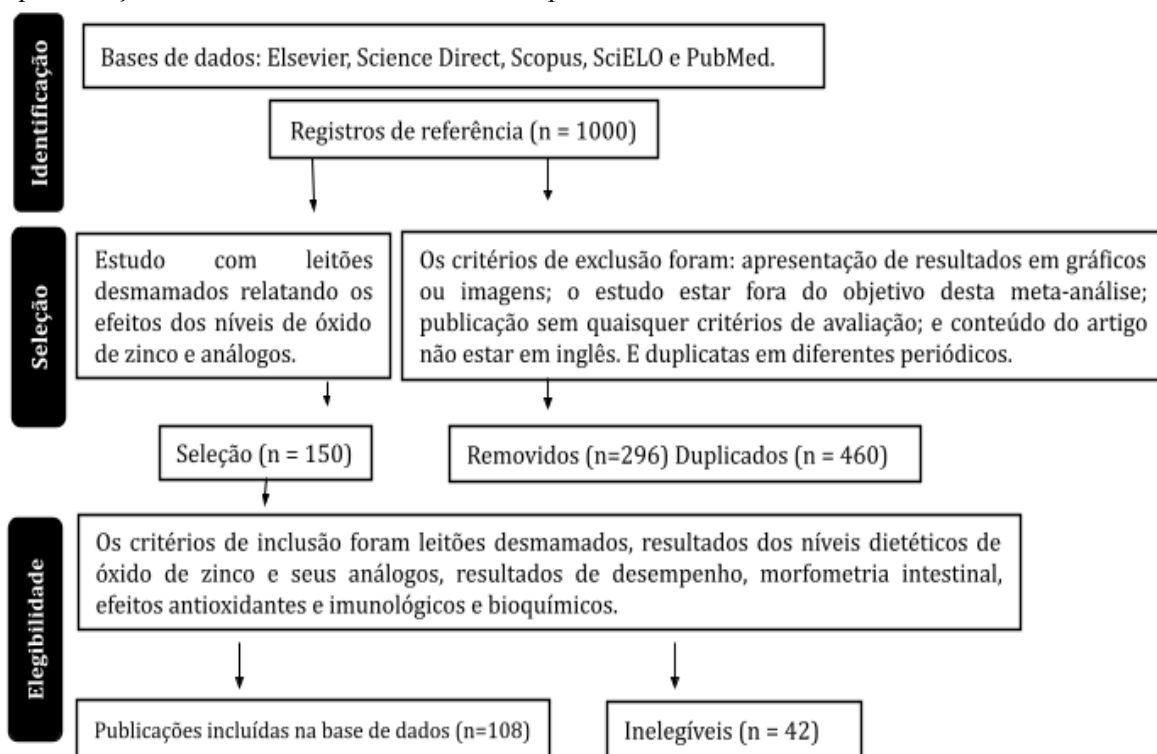
dependentes e independentes e a codificação dos dados, de maneira a permitir a análise dos efeitos inter e intraexperimentos (Lovatto *et al.*, 2007; Sauvant *et al.*, 2008). A heterogeneidade, que estima a diversidade entre estudos usando o método I² de Higgins e o Q de Cochran, foi considerada alta com valores de I² de 96% e Q=628,01, respectivamente. A análise dos modelos de variância e efeitos mistos foi realizada para investigar outros fatores que potencialmente contribuem para a heterogeneidade entre os estudos. Antes da análise da variância, os dados foram avaliados quanto à coerência e distribuição biológica, normalidade e correlações. No modelo de efeitos mistos, fontes (ZnO e análogos), classificação em níveis ZnO, desafio sanitário e semana de alojamento foram tratados como efeitos fixos, enquanto o estudo foi considerado como principal efeito aleatório. Os efeitos do sexo, linhagens genéticas e fontes de análogos como efeitos fixos foram considerados não significativos ($P>0,05$) e, portanto, eliminados do modelo.

O modelo inicialmente incluía temperatura ambiental e padrões alimentares como efeitos aleatórios. No entanto, essas variáveis, embora importantes, eram difíceis de medir com precisão e, conseqüentemente, foram eliminadas do modelo. Variáveis moderadoras, como o número de repetições e o número de animais por tratamento e experimento, foram incorporadas na análise da variância. As interações entre desafio sanitário, níveis de ZnO e semanas de alojamento foram avaliadas para todos os parâmetros. Apenas apresentadas nos resultados as que obtiveram diferenças significativas ($P<0,05$). Covariáveis como peso inicial e final foram examinadas usando o teste de Fischer ($p < 0,05$) e incorporadas ao modelo estatístico para respostas de desempenho e morfometria intestinal respectivamente. As médias ajustadas de mínimos quadrados (LSmeans) dos dados interexperimentais para os efeitos fixos foram calculadas usando análise da variância mista, aplicando um modelo linear generalizado com ajuste de covariáveis e o estudo como efeito aleatório. As comparações entre os dados foram feitas ao nível de 5% de significância pelo teste post hoc de Tukey. As análises estatísticas e gráficas foram realizadas através do programa estatístico MINITAB 19.

2.2.4 Resultados da busca nas bases indexadoras

O fluxograma de PRISMA na Figura 5, indica o processo de seleção de trabalhos para inclusão na base de dados (Moher *et al.*, 2020).

Figura 5. Diagrama de PRISMA de estudos identificados e incluídos para síntese qualitativa e quantitativa sobre a suplementação de fontes e níveis de óxido de zinco para leitões.



Fonte: O autor.

2.3 Resultados

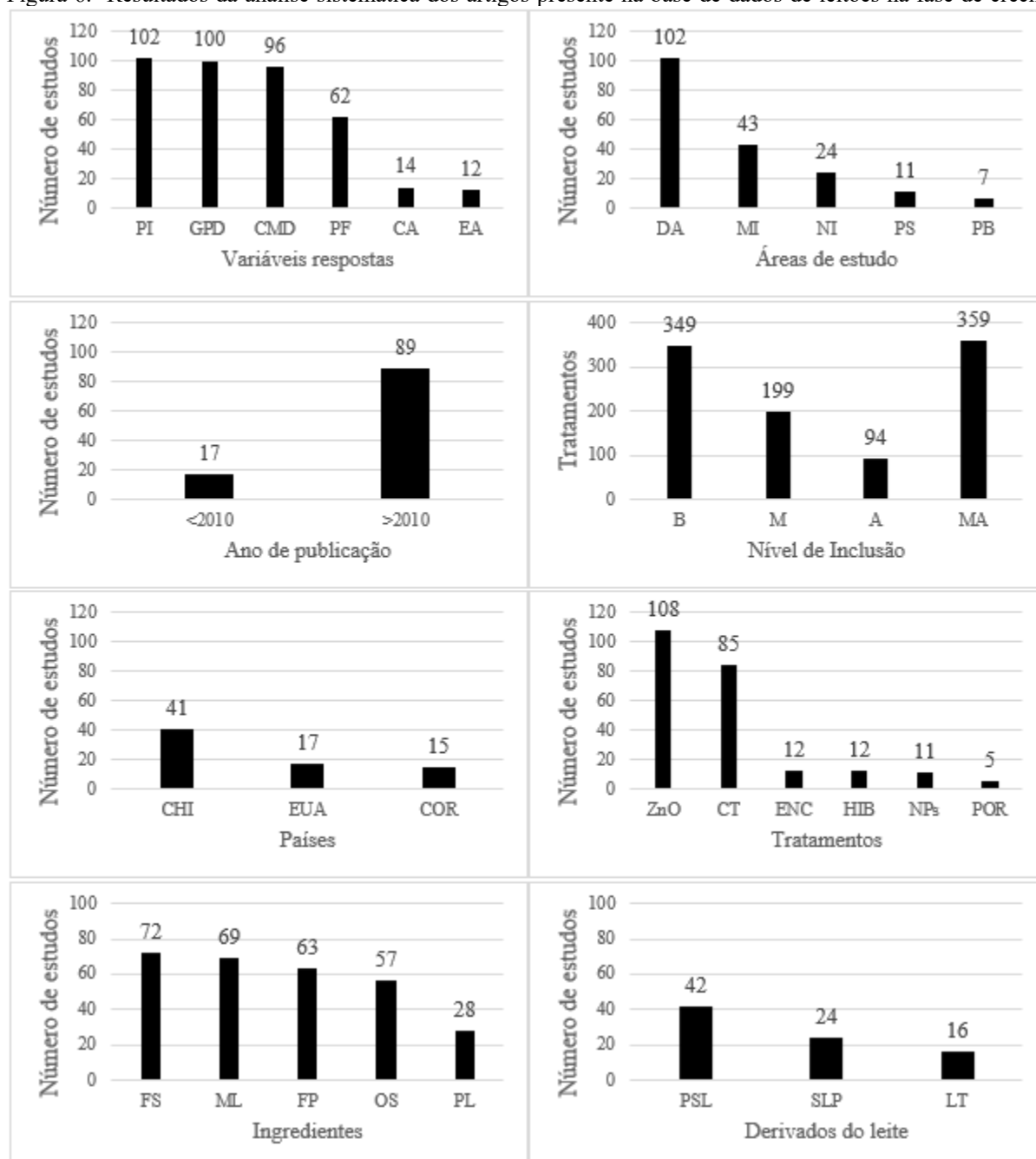
2.3.1 Revisão sistemática

A base de dados contemplou uma planilha de 1006 linhas e 305 colunas. O espaço temporal foi de 30 anos, sendo o artigo mais antigo publicado em 1994 e o mais recente em 2024. A base foi composta por 25.742 leitões (238 animais por estudo em média) divididos em 1006 tratamentos diferentes. Das 1006 linhas, 734 (72,96%) continham fontes de ZnO e 272 tratamentos faziam parte de tratamentos controle (27,04%). Os tratamentos de ZnO apresentavam níveis de até 4000 mg/kg de ZnO na dieta. Ao analisar os níveis presentes das 1006 linhas, os níveis nutricionais baixos de 1 a 150 mg/kg (349 tratamentos representando 34,69%, os níveis médios de 151 a 999 mg/kg (199 tratamentos ou 19,78%), os níveis supranutricionais altos de 1000 a 1999 mg/kg (99 tratamentos ou 9,84%), e os níveis muito alto superiores a 2000 mg/kg totalizando (359 tratamentos ou 35,68%) dos níveis de ZnO presentes na base de dados.

Na Figura 6, estão sumarizadas as principais características de desempenho, composição de dieta, níveis de ZnO adicionados baseadas no perfil dos artigos científicos que compuseram a base de dados. As áreas de pesquisa exploradas nos artigos contemplam 94,40% com resultados de desempenho animal, 39,81% dos estudos apresentam resultados de

morfometria intestinal, 82,40% dos artigos foram publicados a partir de 2010. Quanto ao nível de suplementação do ZnO nos estudos, 34,69% apresentam níveis baixos (até 150 mg/kg) e 35,68% níveis muito altos (de 2000 mg/kg a 4000 mg/kg). Em relação aos ingredientes das dietas, destaca-se farelo de soja (66,67%) e milho (63,89%) como ingredientes bases nas dietas, e a maior presença de derivados do leite, como proteína do soro do leite (38,89%). Os artigos selecionados tiveram como requisitos a utilização do ZnO convencional. Ao todo foram 108 artigos (100%), tratamento controle com 85 artigos (78,70%), mas foram utilizadas outras formas de ZnO, como o encapsulado e híbridos com 12 artigos (11,11%), nanopartículas com 11 artigos (10,18%) e poroso com 5 artigos (4,63%) (Figura 6). Em relação a distribuição mundial dos artigos científicos, há uma maior concentração de produção científica na China com 42 artigos (37,96%), seguida pelo Estados Unidos com 17 artigos (15,74%), e Coreia com 15 artigos (13,88%) (Figura 6).

Figura 6. Resultados da análise sistemática dos artigos presente na base de dados de leitões na fase de creche.



Fonte: O autor. PI: peso inicial, GPD: ganho de peso diário, CMD: consumo médio diário, PF: peso final, CA: conversão alimentar, EA: eficiência alimentar; DA: desempenho animal, MI: morfometria intestinal, NI: nível intestinal, PS: parâmetros séricos e PB: parâmetros bioquímicos; B: baixo, M: médio, A: alto e MA: muito alto; CHI: China; EUA: Estados Unidos; COR: Coreia; ZnO: Óxido de Zinco; CT: Controle; ENC: Encapsulado; HIB: Híbrido; NPs: Nanopartículas e POR: Poroso; FS: farelo de soja, ML: milho, FP: farinha de peixe, OS: óleo de soja e PL: plasma; PSL: proteína do soro do leite, SLP: soro do leite em pó e LT: lactose.

2.3.2 Desempenho Zootécnico

O desempenho zootécnico de leitões alimentados com dietas suplementadas com ZnO não diferiu ($P>0,05$) de leitões que não receberam ZnO durante o período total de creche (Tabela 3). Além disso, não há efeito ($P>0,05$) de desafio sanitário sobre o desempenho zootécnico de

leitões de creche. Entretanto, houve uma redução ($P<0,001$) de 49,4% no consumo de ração e 55,3% no ganho de peso (GPD) dos leitões nas primeiras duas semanas de creche. Embora a conversão alimentar no período pós-desmame foi 5,80% melhor ($P<0,01$) em comparação ao período total de creche, um menor consumo de ração e GPD comprometem a taxa de crescimento dos leitões. Níveis > 2000 mg/kg de ZnO nas dietas melhoraram ($P<0,05$) o GPD dos leitões em 10,4% e a CA em 6,2% comparado aos níveis <150 mg/kg.

Tabela 3. Desempenho de leitões alimentados com dietas suplementadas com óxido de zinco durante todo período da creche.

Tratamentos	N	Variáveis		
		CRDM, kg/d	GPD, kg/d	CA kg:kg
Semanas de alojamento				
Pós-desmame	354	0,320 ^B	0,221 ^B	1,515 ^A
Outras semanas	425	0,647 ^A	0,422 ^A	1,603 ^B
Desafio sanitário				
Sem	369	0,479	0,322	1,533
Com	489	0,489	0,321	1,585
Suplementação de ZnO				
Sem ZnO	272	0,321	0,483	1,56
Com ZnO	734	0,322	0,484	1,55
Níveis de ZnO				
1-150 mg/kg	349	0,472	0,308 ^B	1,62 ^A
151 – 999 mg/kg	199	0,483	0,319 ^{AB}	1,56 ^{AB}
1000 – 1999 mg/kg	94	0,476	0,320 ^{AB}	1,54 ^{AB}
> 2000 mg/kg	359	0,504	0,340 ^A	1,52 ^B
dpr		0,135	0,096	0,294
Efeitos				
Semanas de alojamento		0,000	0,000	0,001
Desafio sanitário		0,877	0,957	0,655
Suplementação de ZnO		0,958	0,964	0,781
Níveis de ZnO		0,090	0,006	0,005

Fonte: O autor. Pós-desmame: primeira e segunda semana. dpr: desvio padrão residual. GPD: ganho de peso diário; CRDM: consumo médio diário de ração; CA: conversão alimentar. ^{A,B} Letras maiúsculas diferentes na mesma coluna diferem pelo teste post hoc de Tukey em nível de significância de 5%.

Nas duas primeiras semanas de creche não há efeito ($P>0,05$) de suplementação de ZnO nas dietas e nem de desafio sanitário sobre o desempenho zootécnico dos leitões (Tabela 4). Entretanto, níveis > 2000 mg/kg de ZnO nas dietas melhoraram ($P<0,05$) o GPD dos leitões em 29,7% comparado aos níveis muito baixos (<150 mg/kg). O consumo de ração e a conversão alimentar de leitões pós-desmame não foram afetados quando alimentados com diferentes níveis de ZnO nas dietas ($P>0,05$).

Tabela 4. Desempenho de leitões em creche nas duas primeiras semanas de creche alimentados com dietas suplementadas com óxido de zinco.

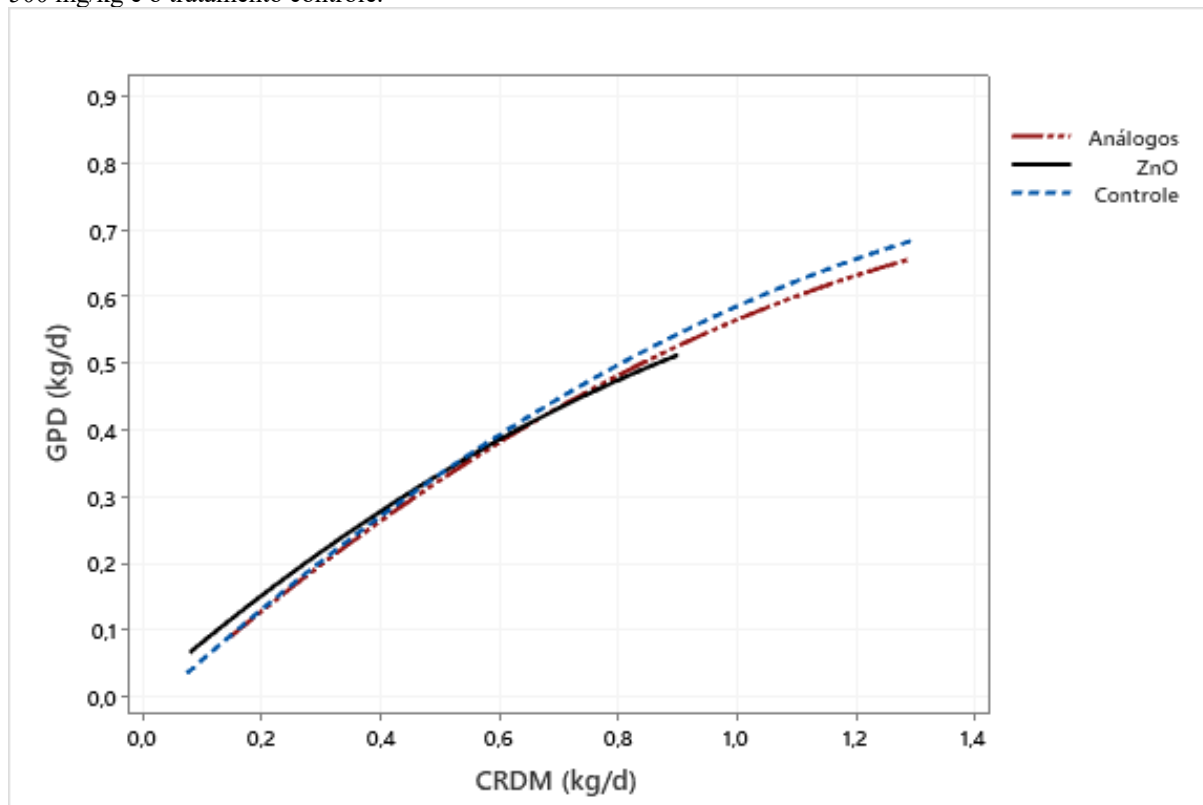
Tratamentos	N	Variáveis		
		CRDM, kg/d	GPD, kg/d	CA kg:kg
Desafio sanitário				
Sem	191	0,330	0,247	1,48
Com	206	0,316	0,227	1,55
Suplementação de ZnO				
Sem ZnO	105	0,324	0,250	1,50
Com ZnO	292	0,321	0,224	1,48
Níveis de ZnO				
1-150 mg/kg	146	0,308	0,205 ^B	1,55
151 – 999 mg/kg	68	0,328	0,238 ^{AB}	1,48
1000 – 1999 mg/kg	39	0,307	0,237 ^{AB}	1,47
> 2000 mg/kg	144	0,353	0,266 ^A	1,46
dpr		0,135	0,096	0,294
Efeitos				
Desafio sanitário		0,832	0,699	0,630
Suplementação de ZnO		0,927	0,218	0,874
Níveis de ZnO		0,187	0,013	0,796

Fonte: O autor. Pós-desmame: primeira e segunda semana. dpr: desvio padrão residual. GMD: ganho médio diário de peso; CRDM: consumo de ração diário médio; CA: conversão alimentar. ^{A,B} Letras maiúsculas diferentes na mesma coluna diferem pelo teste post hoc de Tukey em nível de significância de 5%.

Na Figura 7 está representada graficamente a correlação entre o GPD e o CRDM entre os leitões (0,915; $P<0,001$) em creche alimentados com dietas suplementadas com ZnO ou análogos. Em uma análise de variação intraestudos identificamos através das médias que a suplementação do ZnO convencional reduziu em 3,63% o GPD e em 11,22% o consumo de

ração diário em relação ao tratamento controle. Os análogos de ZnO analisados obtiveram acréscimo de consumo de ração diário em 2,95% em relação ao tratamento controle, quando comparada doses de até 500 mg/kg ($P < 0,001$).

Figura 7. Relação entre o ganho diário de peso (GPD, kg/d) e o consumo diário de ração (CRDM, kg/d) obtida por meta-análise, de leitões alimentados com dietas suplementadas com óxido de zinco convencional e análogos até 500 mg/kg e o tratamento controle.



Fonte: O autor. A equação para o uso de análogos de ZnO ($y = -0,02484 + 0,8066x - 0,2155x^2$; $R^2 = 89,5\%$; ponto crítico = 1,87 kg/dia) é representada pela linha contínua com pontos (•••), a equação para o uso de óxido de zinco convencional ($y = -0,02593 + 0,8266x - 0,2141x^2$; $R^2 = 83,3\%$; ponto crítico = 1,93 kg/dia) é representada pela linha contínua (---), e a equação para o uso do tratamento controle ($y = 0,00779 + 0,7718x - 0,2331x^2$; $R^2 = 83,4\%$; ponto crítico = 1,66 kg/dia) é representada pela linha tracejada (- - -). Médias de CMD em kg/dia, análogos: 0,523; controle: 0,508; ZnO: 0,451. Médias de GPD em kg/dia, controle: 0,330; análogos: 0,320; ZnO: 0,318.

2.3.3 Morfometria Intestinal

Ao desdobrar o efeito de interação ($P < 0,05$) entre desafio sanitário vs. níveis de ZnO, o grupo desafiado sanitariamente patologicamente com níveis altos de ZnO apresentou maior média de AV (508,8 μm), seguido do grupo desafiado com níveis < 2000 mg/kg (456,4 μm). Ao desdobrar o efeito de interação ($P < 0,05$) entre semanas de alojamento vs. níveis de ZnO, níveis > 2000 mg/kg após as primeiras semanas de creche tiveram maior AV (488,3 μm), seguido de níveis médios de ZnO (449,2 μm), após as primeiras semanas de creche. A altura de vilosidades (AV) do duodeno de leitões de creche aumentou em 7,81% ($P < 0,05$) quando alimentados com dietas suplementadas com > 2.000 mg/kg de ZnO em comparação com níveis de até 150 mg/kg

nas dietas. Houve resultados significativos nas interações entre desafio sanitário e níveis de ZnO na dieta e entre semanas de alojamento e níveis de ZnO. A AV do jejuno dos leitões aumentou em 7,16% ($P < 0,05$) quando alimentados com dietas suplementadas com > 2000 mg/kg de ZnO em comparação com 0-150 mg/kg e suplementação durante o período de creche.

Tabela 5. Análise morfométrica da altura de vilosidades do intestino delgado de leitões em fase de creche alimentados com dietas suplementadas com óxido de zinco.

Tratamentos	Altura de vilosidades, μm			
	N	Duodeno	Jejuno	Íleo
Semanas de alojamento				
Pós-Desmame (P)	397	389,8	403,6	336,3
Outras Semanas (R)	461	451,1	458,2	359,4
Desafio sanitário				
Sem	444	394,1	439,2	343,5
Com	560	446,8	422,6	352,2
Níveis de ZnO				
1-150 mg/kg (B)	349	404,4 ^B	410,6 ^B	338,2
151 – 999 mg/kg (M)	199	402,3 ^{AB}	434,1 ^{AB}	355,6
1000 – 1999 mg/kg (A)	94	436,7 ^{AB}	436,6 ^{AB}	341,0
> 2000 mg/kg (MA)	359	438,7 ^A	442,3 ^A	356,5
dpr		28,67	34,12	22,69
Efeitos				
Semanas de alojamento		0,179	0,302	0,512
Desafio sanitário (DS)		0,113	0,576	0,730
Níveis de ZnO		0,008	0,009	0,093
Desafio sanitário $\times$ Níveis de ZnO		0,020*	0,840	0,293
Semanas de alojamento $\times$ Níveis de ZnO		0,037**	0,919	0,193

Fonte: O autor. Pós-desmame: primeira e segunda semana. dpr: desvio padrão residual. ^{A,B} Letras maiúsculas diferentes na mesma linha diferem pelo teste post hoc de Tukey em nível de significância de 5%. *Médias de interação: Com DS e A ZnO: 508,8^A; Com DS e MA ZnO: 456,4^{AB}; Sem DS e MA ZnO: 420,4^{AB}; Com DS e B ZnO: 411,9^B; Com DS e M ZnO: 410,2^{AB}; Sem DS e B ZnO: 396,9^{AB}; Sem DS e M ZnO: 394,4^{AB}; Sem DS e A ZnO: 364,5^{AB}; **Médias de interação: R e MA ZnO: 488,3^A; R e M ZnO: 449,3^{AB}; P e A ZnO: 445,6^{AB}; R e B ZnO: 439,1^{AB}; R e A ZnO: 427,7^{AB}; P e MA ZnO: 388,5^{AB}; P e B ZnO: 369,8^B; P e M ZnO: 355,4^{AB}.

Na Tabela 6, a profundidade de criptas (PC) do duodeno apresentou efeito de interação ($P < 0,005$) entre semanas de alojamento vs. níveis de ZnO na dieta de leitões de creche. Ao desdobrar a interação, níveis baixos (0-150 mg/kg) e médios (151-999 mg/kg) de ZnO suplementados nas dietas durante as primeiras semanas de creche apresentaram menor PC (243,8 μm e 248,46 μm , respectivamente).

Tabela 6. Análise morfométrica da profundidade de criptas do intestino delgado de leitões em fase de creche alimentados com dietas suplementadas com contendo óxido de zinco.

Tratamento	N	Profundidade de criptas, μm		
		Duodeno	Jejuno	Íleo
		Semanas de alojamento		
Pós-Desmame (P)	397	269,9	212,6	238,4
Outras Semanas (R)	461	295,7	254,6	213,4
		Desafio sanitário		
Sem	560	295,6	233,7	235,2
Com	444	269,9	233,4	216,6
		Níveis de ZnO		
1-150 mg/kg (B)	349	275,5	239,6	221,5
151 – 999 mg/kg (M)	199	274,1	233,1	229,1
1000 – 1999 mg/kg (A)	94	299,4	224,2	231,2
> 2000 mg/kg (MA)	359	282,2	237,4	221,6
dpr		18,32	15,94	16,60
		Efeitos		
Semanas de alojamento		0,372	0,092	0,336
Desafio sanitário		0,224	0,983	0,312
Níveis de ZnO		0,145	0,347	0,576
Desafio sanitário $\times$ Níveis de ZnO		0,104	0,498	0,382
Semanas de alojamento $\times$ Níveis de ZnO		0,002*	0,271	0,032

Fonte: O autor. Pós-desmame: primeira e segunda semana. dpr: desvio padrão residual. ^{A,B} Letras maiúsculas diferentes na mesma linha diferem pelo teste post hoc de Tukey em nível de significância de 5%. *Médias de interação: P e A ZnO: 329,65^A; R e B ZnO: 307,23^{AB}; R e MA ZnO: 306,75^{AB}; R e M ZnO: 299,66^{AB}; R e A ZnO: 269,10^{AB}; P e MA ZnO: 267,68^B; P e M ZnO: 248,46^B; P e B ZnO: 243,8^B.

Na Tabela 7, a relação altura de vilosidade: profundidade de cripta (AV:PC) do duodeno de leitões em creche apresentou interação ($P < 0,05$) entre desafio sanitário vs. níveis de ZnO suplementados na dieta. No desdobramento de interação, ambiente desafiado sanitariamente e níveis altos de ZnO apresentaram maior AV:PC (1,97). A relação AV:PC do jejuno aumentou em 9,23% quando suplementado níveis >2000 mg/kg de ZnO ($P < 0,05$) em dietas para leitões de creche.

Tabela 7. Relação altura de vilosidade: profundidade de cripta (AV:PC) do intestino delgado de leitões em creche alimentados com dietas suplementadas com óxido de zinco.

Tratamento		AV: PC		
		Duodeno	Jejuno	Íleo
		Semanas de alojamento		
Pós-Desmame	397	1,64	1,92	1,51
Outras Semanas	461	1,54	1,86	1,76
		Desafio sanitário		
Sem	560	1,68	1,85	1,58
Com	444	1,50	1,93	1,68
		Níveis de ZnO		
1-150 mg/kg	349	1,54	1,77 ^B	1,58
151 – 999 mg/kg	199	1,53	1,92 ^{AB}	1,62
1000 – 1999 mg/kg	94	1,64	1,95 ^A	1,65
> 2000 mg/kg	359	1,65	1,93 ^{AB}	1,68
dpr		0,148	0,188	0,184
		Efeitos		
Semanas de alojamento		0,662	0,821	0,391
Desafio sanitário (DS)		0,288	0,654	0,600
Níveis de ZnO		0,218	0,012	0,476
Desafio sanitário × Níveis de ZnO		0,017*	0,844	0,549
Semanas de alojamento × Níveis de ZnO		0,077	0,826	0,077

Fonte: O autor. Pós-desmame: primeira e segunda semana. dpr: desvio padrão residual. ^{A,B} Letras maiúsculas diferentes na mesma linha diferem pelo teste post hoc de Tukey em nível de significância de 5%. *Médias da interação AV:PC Duodeno - Com DS e A ZnO: 1,97; Com DS e AA ZnO: 1,68; Sem DS e AA ZnO: 1,62; Sem DS e B ZnO: 1,57; Com DS e M ZnO: 1,55; Com DS e B ZnO: 1,52; Sem DS e M ZnO: 1,51; Sem DS e A ZnO: 1,30.

2.3.4 Correlações entre o Zn ingerido, desempenho e morfometria intestinal

Na Figura 8, é possível identificar correlações entre o consumo de Zn, variáveis de desempenho e de morfometria intestinal de leitões de creche. O consumo de Zn correlaciona-se positivamente ($P < 0,05$) com o CRDM e GPD de leitões de creche. Leitões com maior consumo de Zn apresentaram menores indicadores de conversão alimentar ($P < 0,001$). Leitões com maior consumo de Zn ($P < 0,05$) apresentam maior relação de AV:PC nos segmentos do duodeno, jejuno e íleo.

Figura 8. Correlação entre variáveis de desempenho animal e morfometria intestinal de leitões em creche alimentados com dietas suplementadas com óxido de zinco.

	Cons. Zn	GPD, kg/d	ADFI, kg/d	Conv Alim	AV Duod	PC Duod	AV/PC Duod	AV Jej	PC Jej	AV/PC Jej	AVilos. Íleo	PCrip Ileo
GPD, kg/d	0,454 ***											
ADFI, kg/d	0,386 ***	0,915 ***										
Conv Alim	-0,174 ***	-0,225 ***	0,108 **									
AV Duod	0,070 ns	-0,072 ns	-0,037 ns	0,378 ***								
PC Duod	-0,161 ns	-0,398 ***	-0,392 ***	0,419 ***	0,774 ***							
AV/PC Duod	0,383 ***	0,509 ***	0,629 ***	0,096 ns	0,247 *	-0,362 ***						
AV Jej	0,100 ns	-0,064 ns	-0,189 *	-0,238 *	0,940 ***	0,738 ***	0,195 ns					
PC Jej	-0,122 ns	-0,212 *	-0,281 **	0,036 ns	0,694 ***	0,850 ***	-0,278 *	0,609 ***				
AV/PC Jej	0,303 ***	0,187 *	0,177 ns	-0,178 ns	0,341 ***	-0,206 ns	0,835 ***	0,514 ***	-0,311 ***			
AVilos. Íleo	0,070 ns	0,039 ns	0,062 ns	0,303 **	0,901 ***	0,734 ***	0,203 ns	0,899 ***	0,731 ***	0,225 *		
PCrip Ileo	-0,144 ns	-0,301 **	-0,301 **	0,297 **	0,665 ***	0,888 ***	-0,341 ***	0,588 ***	0,893 ***	-0,375 ***	0,693 ***	
AV/PC Ileo	0,270 *	0,434 ***	0,520 ***	0,106 ns	0,286 **	-0,211 *	0,757 ***	0,353 ***	-0,246 *	0,845 ***	0,346 ***	-0,402 ***

Fonte: O autor. Cons. Zn: ingestão de zinco (mg/kg/kg/d); GPD kg/d: ganho de peso diário (kg/d); ADFI: consumo médio diário de ração (kg/d); Conv. alim: conversão alimentar; AV Duod: altura das vilosidades duodenais (μm); PC Duod.: profundidade das criptas duodenais (μm); AV/PC Duod.: relação vilosidade: cripta duodenal ($\mu\text{m}/\mu\text{m}$); AV Jej: altura das vilosidades jejunais (μm); PC Jej: profundidade das criptas jejunais (μm); AV/PC Jej: relação vilosidade: cripta jejunal ($\mu\text{m}/\mu\text{m}$); AV Íleo: altura das vilosidades do íleo (μm); PC Íleo: profundidade das criptas do íleo (μm); AV/PC Íleo: relação vilosidade: cripta do íleo ($\mu\text{m}/\mu\text{m}$); Correlação de Pearson com nível de significância de 5%. nsP>0,10. *P<0,05. **P<0,01. ***P<0,001.

Na Figura 9, é possível analisar as correlações entre consumo de Zn e Cu com variáveis nutricionais, como minerais e aminoácidos., de acordo com as composições das dietas. Durante o período de creche dos leitões, o consumo de Zn se correlacionou positivamente com o consumo de Cu e relação Zn/Cu ($P<0,001$) e negativamente com os níveis de PB% e os aminoácidos Met%, Treo% ($P<0,05$). Por outro lado, o consumo de Cu se correlacionou positivamente com a relação Zn/Cu ($P<0,001$), níveis de PB% e relação Ca:P da dieta ($P<0,001$), e negativamente ($P<0,01$) com o aminoácido Met%, e mineral P%.

Figura 9. Correlação entre variáveis nutricionais de leitões em creche alimentados com dietas suplementadas com óxido de zinco.

	EM	C.Zn	C.Cu	Zn/Cu	PB%	Lis%	Met%	Treo%	Ca%	P%
C.Zn	-0,088 ^{ns}									
C.Cu	-0,095 ^{ns}	0,303 ^{***}								
Zn/Cu	-0,005 ^{ns}	0,641 ^{***}	0,494 ^{***}							
PB%	-0,002 ^{ns}	0,091 [*]	0,127 ^{**}	0,030 ^{ns}						
Lis%	0,087 ^{ns}	-0,015 ^{ns}	-0,018 ^{ns}	-0,038 ^{ns}	0,082 [*]					
Met%	0,035 ^{ns}	-0,014 [*]	-0,208 ^{***}	-0,105 [*]	0,151 ^{**}	0,127 [*]				
Treo%	0,396 ^{***}	-0,174 [*]	-0,116 ^{ns}	-0,234 ^{***}	0,090 ^{ns}	0,769 ^{***}	0,680 ^{***}			
Ca%	-0,130 [*]	-0,031 ^{ns}	-0,049 ^{ns}	-0,049 ^{ns}	0,163 ^{***}	-0,034 ^{ns}	0,177 ^{***}	0,220 ^{***}		
P%	-0,127 [*]	-0,013 ^{ns}	-0,178 ^{***}	-0,096 ^{**}	0,057 ^{ns}	0,016 ^{ns}	-0,099 [*]	-0,181 ^{**}	0,278 ^{***}	
Ca:P	0,020 ^{ns}	0,003 ^{ns}	0,190 ^{***}	-0,086 ^{ns}	0,048 ^{ns}	-0,026 ^{ns}	0,161 ^{***}	0,294 ^{***}	0,255 ^{***}	-0,843 ^{**}

Fonte: O autor. EM (kcal/kg): energia metabolizável; C.Zn: Ingestão de zinco (mg/kg/kg/d); C.Cu: ingestão de Cobre (mg/kg/kg/d); PB%: percentagem de proteína bruta (%); Lys%: Percentagem de Lisina (%); Met%: Percentagem de Metionina (%); Treo%: Percentagem de Treonina (%); Ca%: Percentagem de Cálcio (%); P%: Percentagem de Fósforo (%); Ca:P: Relação Cálcio/Fósforo. Todas as variáveis referem-se à concentração presente nas dietas. Correlação de Pearson com significância de 5%. nsP>0,10. *P<0,05. **P<0,01. ***P<0,001.

2.4 Discussão

Nesta revisão sistemática verificamos que a concentração de publicações após 2010 coincide com a consolidação das restrições ao uso de antibióticos melhoradores de crescimento na União Europeia. O banimento total aos antibióticos entrou em vigor em 2006, intensificando a busca por alternativas nutricionais capazes de mitigar distúrbios entéricos no pós-desmame (Castanon, 2007). Entretanto, sabe-se que a retirada dos antibióticos melhoradores de crescimento aumenta a mortalidade e compromete o desempenho dos leitões. Entre as alternativas nutricionais, o ZnO em doses farmacológicas tornou-se uma das estratégias mais usadas devido à sua ação no controle de diarreias e melhora do desempenho (Sales, 2013).

Nesta base de dados, a China destacou-se com o maior número de artigos publicados sobre o ZnO. Além de possuir a maior demanda pelo uso de ZnO na suinocultura, a China, a partir de 2018, limitou as dosagens para 1600 mg/kg em dietas para leitões nas duas primeiras semanas de creche e de 110 mg/kg nas fases subsequentes (Sun *et al.*, 2019; Hansen, 2022). A partir de 2018 no banco de dados, há 25 artigos científicos publicados na China, representando 60,97% do total após 2018. Desses 25 artigos, 52% analisaram fontes análogas de ZnO, sugerindo uma busca crescente por alternativas ao ZnO convencional. Nota-se o maior uso de nanopartículas,

utilizando doses menores (300- 600 ppm) mas que apresentam efeitos semelhantes as doses supranutricionais do ZnO convencional (>2000 ppm) (Xia *et al.*, 2017).

Ao todo, 40 estudos foram relacionados aos análogos do ZnO, com intuito de estudar alternativas ao ZnO convencional. 70% dos artigos relacionados aos análogos foram desenvolvidos na Ásia, sendo a China e a Coreia como principais países. A importância de analisar alternativas ao ZnO, principalmente os seus análogos, como nanopartículas, encapsulado, porosos, ZnO-MMT (montmorilonita), ZnO-zeolita e ZnO-diosmectita, é continuar a utilização de uma fonte eficiente, mas utilizando em menores doses, menor impacto ambiental e manter os efeitos zootécnicos (Long *et al.*, 2017). Embora a comparação geral entre dietas com e sem ZnO não tenha evidenciado efeito significativo sobre o desempenho zootécnico, a avaliação por níveis de suplementação revelou resposta dose-dependente, com melhora consistente do ganho de peso diário e da conversão alimentar apenas em concentrações ≥ 2000 mg/kg. Este resultado não significativo entre dietas contendo ou não ZnO indica que a heterogeneidade entre os estudos foi devidamente controlada evitando viés de publicações. Nosso estudo incluiu o efeito de artigos no modelo por considerar os dados desbalanceados em cada um deles. Dessa forma, os artigos são componentes aleatórios de um modelo misto que respeitam a heterogeneidade entre estudos e removem estimativas menos viesadas (ST Pierre, 2001; Sauvant *et al.*, 2020). Nas duas primeiras semanas pós-desmame, período caracterizado por maior vulnerabilidade intestinal e redução do consumo, maiores ganho de peso foram observados apenas em níveis ≥ 2000 ppm, sugerindo que a magnitude da resposta depende da intensidade do estresse e da carga sanitária (Dong; Pluske., 2007). O ZnO atua como modulador intestinal, principalmente ao ser suplementado em doses farmacológicas. Este efeito está relacionado com a diminuição de problemas entéricos (e.g. diarreia), impedindo o comprometimento da morfometria intestinal. Com o equilíbrio trófico das vilosidades ocorre maior digestão e absorção de nutrientes (Bonetti *et al.*, 2021).

O uso de ZnO melhorou a CA dos leitões e a saúde intestinal, auxiliando na melhor absorção de nutrientes (Riedmüller *et al.*, 2025). Doses farmacológicas >2.000 mg/kg de ZnO melhoraram a conversão alimentar em leitões na creche (Satessa *et al.*, 2020). Tal efeito sobre o GPD dos leitões pode estar associado ao efeito modulador do ZnO sobre as enzimas, microbiota e função intestinal (Slade *et al.*, 2011). O ZnO atua sobre a atividade de enzimas digestivas como amilase, lipase, carboxipeptidase, tripsina e quimotripsina, bem como alterações em nível intestinal. Essas ações do ZnO sobre a integridade intestinal melhoram o aproveitamento de nutrientes da dieta, resultando em melhor desempenho produtivo dos leitões (Barriá, Mudarra, Guerra., 2023; Szuba-trznadel *et al.*, 2021). Vários estudos (Tang *et al.*, 2024;

Ng'ang'a *et al.*, 2025; Satessa *et al.*, 2020; Long *et al.*, 2017; Hutchens *et al.*, 2021; Szubatrznadel *et al.*, 2021; Jang *et al.*, 2023) corroboram com os achados do presente estudo, em que nos primeiros dias pós-desmame, dosagens >2.000 mg/kg melhoram o ganho de peso dos leitões.

A utilização de fontes alternativas de ZnO, como formas revestidas, porosas, nanopartículas e associadas a matrizes minerais (montmorilonita) podem apresentar potencial para manter os efeitos benéficos do ZnO convencional. Embora fontes análogas tenham demonstrado potencial para manter desempenho em doses inferiores, a evidência ainda é limitada pelo número reduzido de estudos e pela heterogeneidade nas características físico-químicas dessas tecnologias, como tamanho de partícula, revestimento e solubilidade. Doses inferiores a 500 mg/kg de análogos de ZnO, como em nanopartículas, melhoram o desempenho de leitões (Bai *et al.*, 2019; Biswas *et al.*, 2024; Long *et al.*, 2017). Formas revestidas e protegidas de ZnO em dosagens de 500 mg/kg aumentam o ganho de peso de leitões em creche quando comparadas ao ZnO convencional (Riedmüller *et al.*, 2025; Sun *et al.* 2022; Upadhaya *et al.*, 2018). Estes resultados podem ser explicados pela maior área superficial específica dos análogos do ZnO, pois suas moléculas são menores (Tang *et al.*, 2024). Este aumento da superfície específica pode aumentar o contato com as bactérias presentes no lúmen intestinal (Peng *et al.*, 2019). No momento da absorção, apresentam uma dissolução eficiente e controlada, ocorrendo a liberação de forma gradual, mantendo o Zn^{+2} biodisponível por mais tempo no lúmen intestinal (Tang *et al.*, 2024). Por conta disso, podem ser utilizados em dosagens inferiores ao ZnO convencional, mantendo resultados similares de desempenho e de integridade intestinal em leitões (Hu *et al.*, 2013).

A meta-análise demonstrou aumento significativo da altura de vilosidades no duodeno e jejuno em níveis ≥ 2000 mg/kg, indicando preservação da arquitetura da mucosa. Este efeito foi potencializado sob desafio sanitário, evidenciado pela interação significativa entre desafio $\times$ níveis de ZnO. Ainda, o maior valor de altura de vilosidade observado em animais desafiados sanitariamente suplementados com níveis elevados de ZnO reforça a hipótese de que a eficácia do ZnO é dependente do contexto fisiopatológico, sendo mais pronunciada quando há desafio entérico, como infecção por ETEC. Esses achados indicam que o ZnO contribui para a manutenção da integridade da mucosa intestinal e da capacidade absorptiva, mecanismos intimamente relacionados à eficiência alimentar e à redução da incidência de distúrbios entéricos no pós-desmame (Zhang; Guo., 2009). Consequentemente, o consumo e a absorção de nutrientes em nível intestinal são diminuídos, devido aos distúrbios intestinais, como diarreias e atrofia das vilosidades (Fabà *et al.*, 2025; Hooyberghs *et al.*, 2025). Esses distúrbios

intestinais podem levar a uma redução da absorção de nutrientes, comprometendo consumo e ganho de peso (Dong; Pluske., 2007).

As primeiras semanas de alojamento e desafio sanitário, ocasionadas pela infecção de patógenos (Smith *et al.*, 2009; Peng *et al.*, 2019; Kerschaver *et al.*, 2023), principalmente *E. coli*, principal agente patológico no início de creche (Tang *et al.*, 2024). Este contato dos patógenos com o epitélio intestinal dos leitões aumenta o processo inflamatório e o *turnover* celular epitelial, comprometendo a saúde intestinal e imunológica.

A suplementação de ZnO nas dietas de leitões na creche diminuiu as lesões intestinais, mantendo a integridade das vilosidades intestinais (Zhu *et al.*, 2017; Lei; Kim., 2018). Este aumento gerou maior área de superfície nos vilos, aumentando a área de absorção de nutrientes (Bai *et al.*, 2019; Luise *et al.*, 2024). Doses de 3000 mg/kg de ZnO aumentam a área absorptiva das vilosidades intestinais, bem como o número de células caliciformes e enzimas digestivas (Zhu *et al.*, 2017; Peng *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2024). O uso de ZnO aumenta a altura de vilosidades e causa o encurtamento das criptas, reparando danos intestinais causado pelo desafio de ETEC K88 (Zhang *et al.*, 2025; Lei; Kim., 2020).

A redução da profundidade de criptas nas primeiras semanas em níveis baixos e médios sugere menor hiperplasia, enquanto níveis mais elevados parecem modular o turnover epitelial sob condições de maior estresse, indicando possível regulação do equilíbrio entre proliferação e apoptose celular. Essa hiperplasia está associada ao estresse inicial, baixo crescimento e a incidência de diarreia nas primeiras semanas (Heo *et al.*, 2013; Zhu *et al.*, 2017). A mudança de fase provoca uma série de alterações intestinais, como a redução de enterócitos nas criptas, ocasionando redução da absorção de nutrientes, impactando no desenvolvimento dos leitões (Zheng *et al.*, 2021). No pós-desmame, devido ao baixo consumo e fatores estressantes, a taxa de regeneração das células epiteliais do intestino não acompanha a taxa de apoptose, ou seja, há maior morte celular nesse local. Devido a isso, a AV diminui e aumenta a profundidade das criptas, prejudicando o processo de absorção dentro do intestino (Yang *et al.*, 2016; Ming *et al.*, 2021).

A utilização de ZnO convencional e em nanopartículas manteve a integridade intestinal, e aumentou a relação AV/PC em leitões em relação ao tratamento controle (Long *et al.*, 2017; Pei *et al.*, 2019). O aumento da relação AV:PC no jejuno em níveis elevados de ZnO indica melhora da eficiência absorptiva potencial, uma vez que maior altura de vilosidade associada a criptas proporcionalmente menores está relacionada a menor inflamação e maior maturidade enterocitária (Xia *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2017; Lei; Kim., 2018; Tang *et al.*, 2024).

A diminuição dos vilos e aumento das criptas, proporciona uma relação vilosidade: criptas menores, sendo um indicador de alguma inflamação intestinal, má digestão e proporcionando menor desempenho zootécnico, devido menor captação de nutrientes da dieta. Com isso, o animal gera um menor ganho de peso diário, menor consumo e pior conversão alimentar (Ming *et al.*, 2021). A taxa de apoptose das células epiteliais é maior que a taxa de regeneração celular no pós-desmame, tal fato está relacionado aos fatores estressantes e ao baixo consumo de ração. Com isso, há o encurtamento das vilosidades, diminuindo a área de superfície dos vilos, prejudicando a absorção de nutrientes (Yang *et al.*, 2016; Ming *et al.*, 2021).

Neste estudo, houve correlação negativa entre consumo de Zn e níveis de proteína e aminoácidos pode refletir mudanças na formulação das dietas ao longo das fases da creche, nas quais níveis mais elevados de ZnO foram empregados concomitantemente a ajustes na densidade nutricional. O consumo de Zn e os níveis de proteína, treonina e metionina tiveram correlação negativa neste estudo. Este comportamento pode ser explicado pelo uso de altas dosagens de ZnO nas dietas e níveis decrescentes de aminoácidos do início ao final de creche. Para leitões recém-desmamados, a treonina é fundamental no *turnover* epitelial, sendo responsável pela síntese de mucinas (Faure *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2016). As mucinas fornecem a estrutura básica do muco, que proporcionam uma melhor lubrificação e proteção contra patógenos em nível intestinal (Law *et al.*, 2007). Com um muco intestinal íntegro, há melhor absorção intestinal, principalmente de cálcio (Hearth *et al.*, 2020).

A quantidade de treonina gera um efeito antagônico no aproveitamento do fósforo, principalmente pela menor absorção, devido ao comprometimento da integridade intestinal quando há deficiência de treonina e, assim, reduzindo a absorção e retenção de fósforo e de outros nutrientes (Faure *et al.*, 2006). O cálcio e o fósforo influenciam na energia metabolizável da dieta, quando afetam a digestibilidade de gordura, em que excessos de Ca e relações Ca:P inadequadas tentem a reduzir a EM. Nos intestinos, parte da gordura oriunda da dieta é transformada em ácidos graxos. Quando há muito Ca disponível ou relação Ca:P alta, se liga a esses ácidos graxos, formando "sabões" de cálcio, que não são absorvidos e são excretados, diminuindo a utilização da EM da dieta (Stroebling *et al.*, 2020; Bikker *et al.*, 2021). Com uma baixa EM, há a diminuição da energia destinada a manutenção, crescimento, desenvolvimento intestinal e imunológico (Kil; KIM; Stein, 2013). Quando não há uma EM adequada, primeiramente, o metabolismo destina a energia para processos vitais, relacionados a manutenção dos processos fisiológicos (NRC, 2012). Com isso, diminui energia para processos, como a renovação celular no lúmen intestinal, aumenta permeabilidade, aumenta

processo fermentativo, ou seja, o intestino e crescimento perdem prioridade. Com isso, há a diminuição da absorção intestinal. Essas dietas com EM reduzida, diminui a eficiência alimentar, ou seja, há a limitação do consumo, gerando menor crescimento (Patience; Rossoni-serão; Gutiérrez, 2015).

Na meta-análise em questão, a relação entre os minerais Zn e Cu foi positiva, pois atuam de forma complementar em vários processos fisiológicos importantes, especialmente em leitões. Quando são fornecidos em níveis adequados e balanceados, os minerais Cu e Zn potencializam funções metabólicas, imunológicas, antioxidantes e de crescimento (Dalto *et al.*, 2023). A interação antagônica do cobre e metionina está relacionada ao fato da metionina ser considerada um aminoácido sulfurado. Os derivados metabólicos da metionina, como cisteína, glutatona e metalotioneína apresentam o grupo –SH. Com a alta concentração de metionina, o grupo –SH se liga ao mineral cobre, formando complexos Cu-SH, fazendo com que o cobre se torne pouco acessível e que não seja reconhecido pelos seus transportadores, devido estar complexado (Espinosa; Stein., 2021).

Por vez, o cálcio apresenta um alto poder tamponante, ou seja, aumentam o pH do estômago, deixando de ser um ambiente ácido. A mudança de pH estomacal dos leitões interfere na digestão de nutrientes, principalmente de proteínas e enzimas, quando há alta PB nas dietas (Warner *et al.*, 2023). Em relação ao Ca e a PB, quando há uma dieta com alta PB, juntamente com maior quantidade de cálcio, ocorre o tamponamento e menor ativação de enzimas que degradam as proteínas, como a pepsina (Stas *et al.*, 2022). Com isso, há a presença maior de proteínas não digeridas, ocorrendo a fermentação em nível intestinal, aumentando a produção de gases (e.g. amônia), prejudicando a saúde intestinal (Lawlor *et al.*, 2005).

No cenário atual da suinocultura, principalmente no que está relacionado ao período de creche dos leitões, entende-se da necessidade de estudos e variedade de aditivos para um período tão crítico como o pós-desmame. A utilização de ZnO em doses farmacológicas em dietas para leitões têm sido muito utilizadas nas últimas décadas. Mas, devido às limitações impostas ao redor do mundo, por seu fator poluente, sua utilização tem sido diminuída. Tal fato não diminui os benefícios que este aditivo traz ao ser suplementado em doses farmacológicas em dietas para leitões. Destaca-se seu efeito antibacteriano no combate a diarreias, no aumento do desempenho zootécnico dos leitões, como no GPD, CMD e CA, e principalmente em nível intestinal, melhorando a morfometria intestinal dos leitões na creche, como observado em nosso estudo. Por outro lado, devido às limitações impostas sobre seu uso em doses supranutricionais, abre espaço a maior aprofundamento em estudos relacionados aos seus análogos, que por tempo

sabe-se que, ao serem adicionados em doses mais baixas, podem apresentar resultados semelhantes ao do ZnO convencional.

2.5 Conclusões

Os resultados indicam que os efeitos do ZnO sobre desempenho e morfometria intestinal são dependentes da dose e do contexto sanitário. Embora não tenha sido observado efeito geral da suplementação, níveis ≥ 2000 mg/kg estiveram associados a melhora do ganho de peso e da conversão alimentar, bem como à preservação da integridade intestinal. Fontes análogas demonstram potencial, porém carecem de maior consolidação científica. Esses achados reforçam a importância de considerar dose e condição sanitária ao avaliar a eficácia do ZnO na fase de creche.

Referências

- BAI, M. *et al.* Use of coated nano zinc oxide as an additive to improve zinc excretion and intestinal morphology of growing pigs. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 97, n. 4, p. 1772–1783, 2019. DOI: 10.1093/jas/skz065.
- BIKKER, P. *et al.* Impact of calcium content and calcium to phosphorus ratio in diets for weaned pigs. **Wageningen: Wageningen Livestock Research**, 2021. Public Report 1309. DOI: 10.18174/545275.
- BISWAS, S. *et al.* Comparison of the effects of zinc oxide and zinc aspartic acid chelate on the performance of weaning pigs. **Journal of Animal Science and Technology**, Seul, v. 66, n. 1, p. 125–134, 2024. DOI: 10.5187/jast.2023.e39.
- BONETTI, A. *et al.* Towards zero zinc oxide: feeding strategies to manage post-weaning diarrhea in piglets. **Animals**, Basel, v. 11, n. 3, art. 642, 2021. DOI: 10.3390/ani11030642.
- CASTANON, J. I. R. Review: History of the Use of Antibiotic as Growth Promoters in European Poultry Feeds. **Poultry Science**, v. 86, p. 2466–2471, 2007. DOI: 10.3382/ps.2007-00249.
- DALTO, D. B. *et al.* Effects of dietary zinc/copper ratios on the metabolism of zinc and copper in weaned pigs. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 101, art. skad224, 2023. DOI: 10.1093/jas/skad224.
- DONG, X. *et al.* Supplemental-coated zinc oxide relieves diarrhea by decreasing intestinal permeability in weanling pigs. **Journal of Applied Animal Research**, Abingdon, v. 47, n. 1, p. 362–368, 2019. DOI: 10.1080/09712119.2019.1645673.

DONG, G. Z.; PLUSKE, J. R. The low feed intake in newly weaned pigs: problems and possible solutions. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, Seoul, v. 20, n. 3, p. 440–452, 2007. DOI: 10.5713/ajas.2007.440.

ESPINOSA, C. D.; STEIN, H. H. Digestibility and metabolism of copper in diets for pigs and influence of dietary copper on growth performance, intestinal health, and overall immune status: a review. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, Londres, v. 12, art. 13, 2021. DOI: 10.1186/s40104-020-00533-3.

FABÀ, L. *et al.* Impact of initial postweaning feed intake on weanling piglet metabolism, gut health, and immunity. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 103, art. skaf099, 2025. DOI: 10.1093/jas/skaf099.

FABÀ, L. *et al.* Variability in feed intake the first days following weaning impacts gastrointestinal tract development, feeding patterns, and growth performance in nursery pigs. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 102, p. 1–12, 2024. DOI: 10.1093/jas/skad419.

FAURE, M. *et al.* Specific amino acids increase mucin synthesis and microbiota in dextran sulfate sodium–treated rats. **The Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 136, n. 6, p. 1558–1564, 2006. DOI: 10.1093/jn/136.6.1558.

HEO, J. M. *et al.* Gastrointestinal health and function in weaned pigs: a review of feeding strategies to control post-weaning diarrhea without using in-feed antimicrobial compounds. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Oxford, v. 97, n. 2, p. 207–237, 2013. DOI: 10.1111/j.1439-0396.2012.01284.x.

HU, C. *et al.* Diosmectite-zinc oxide composite improves intestinal barrier function, modulates expression of pro-inflammatory cytokines and tight junction protein in early weaned pigs. **British Journal of Nutrition**, v. 110, p. 681–688, 2013.

HUTCHENS, W. M. *et al.* The effects of pharmacological levels of zinc, diet acidification, and dietary crude protein on growth performance in nursery pigs. **Journal of Animal Science, Oxford**, v. 99, n. 10, p. 1–10, 2021. DOI: 10.1093/jas/skab259.

JANG, K. B. *et al.* Efficacy of zinc glycinate reducing zinc oxide on intestinal health and growth of nursery pigs challenged with F18+ *Escherichia coli*. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 101, p. 1–17, 2023. DOI: 10.1093/jas/skad035.

KERSCHAUER, C. *et al.* Reducing weaning stress in piglets by pre-weaning socialization and gradual separation from the sow: a review. **Animals**, Basel, v. 13, n. 10, art. 1644, 2023. DOI: 10.3390/ani13101644.

KIL, D. Y.; KIM, B. G.; STEIN, H. H. Feed energy evaluation for growing pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 26, n. 9, p. 1205–1217, 2013. DOI: 10.5713/ajas.2013.r.02.

KIM, H. *et al.* Effects of different levels of dietary crude protein on growth performance, blood profiles, diarrhea incidence, nutrient digestibility, and odor emission in weaning pigs. **Animal Bioscience**, Seoul, v. 36, n. 8, p. 1228–1240, 2023. DOI: 10.5713/ab.22.0440.

LAW, G. K. *et al.* Adequate oral threonine is critical for mucin production and gut function in neonatal piglets. **American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 292, n. 5, p. G1293–G1301, 2007. DOI: 10.1152/ajpgi.00221.2006.

LAWLOR, P. G. *et al.* Measurements of the acid-binding capacity of ingredients used in pig diets. **Irish Veterinary Journal**, Londres, v. 58, n. 8, p. 447–452, 2005.

LEI, X. J.; KIM, I. H. Evaluation of coated zinc oxide in young pigs challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. **Animal Feed Science and Technology**, Amsterdã, v. 262, art. 114399, 2020. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2020.114399.

LEI, X. J.; KIM, I. H. Low dose of coated zinc oxide is as effective as pharmacological zinc oxide in promoting growth performance, reducing fecal scores, and improving nutrient digestibility and intestinal morphology in weaned pigs. **Animal Feed Science and Technology**, Amsterdam, v. 246, p. 117–125, 2018. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2018.09.012.

LONG, L. *et al.* Comparison of porous and nano zinc oxide for replacing high-dose dietary regular zinc oxide in weaning piglets. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 8, e0182550, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0182550.

LUISE, D. *et al.* Effect and mode of action of different doses and sources of zinc in weaning pigs using a meta-analytical and systematic review approach. **Italian Journal of Animal Science**, v. 23, n. 1, p. 241–258, 2024. DOI: 10.1080/1828051X.2023.2300810.

METALLO, B. F. *et al.* The effect of weaning age on physiological, behavioral, and performance indicators of welfare in weaned piglets. **Livestock Science**, Amsterdam, v. 301, art. 105709, 2025. DOI: 10.1016/j.livsci.2025.105709.

MING, D. *et al.* Effects of weaning age at 21 and 28 days on growth performance, intestinal morphology and redox status in piglets. **Animals**, Basel, v. 11, art. 2169, 2021. DOI: 10.3390/ani11082169.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). Nutrient requirements of swine. 11. ed. Washington, DC: **National Academies Press**, 2012. DOI: 10.17226/13298.

NG'ANG'A, Z. W. *et al.* Impact of zinc oxide on gut health, immunity, and growth in weaned piglets: exploring potential modes of action. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 12, art. 1645900, 2025. DOI: 10.3389/fvets.2025.1645900.

OGBUEWU, I. P; MBAJIORGU, C. A. PERFORMANCE CHARACTERISTICS OF WEANED PIGS ON ZINC SUPPLEMENTATION: A META-ANALYSIS. **APPLIED ECOLOGY AND**

ENVIRONMENTAL RESEARCH, v. 21, p. 853-867, 2022. DOI: 10.15666/aeer/2101_853867

PATIENCE, J. F.; ROSSONI-SERÃO, M. C; GUITIÉRREZ, N. A. A review of feed efficiency in swine: biology and application. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 6, 2015. DOI: 10.1186/s40104-015-0031-2.

PEI, X. *et al.* Effects of dietary zinc oxide nanoparticles supplementation on growth performance, zinc status, intestinal morphology, microflora population, and immune response in weaned pigs. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 99, p. 1366–1374, 2019. DOI: 10.1002/jsfa.9312.

PENG, Y. *et al.* The effects of dietary supplementation with porous zinc oxide on growth performance, intestinal microbiota, morphology, and permeability in weaned piglets. **Animal Science Journal**, p. 1-9, 2019. DOI: 10.1111/asj.13228.

RIEDMÜLLER, J. *et al.* Effects of different doses and preparations of zinc oxide in weanling piglets on performance, intestinal microbiota and microbial metabolites. **Translational Animal Science**, v. 9, txaf073, 2025. DOI: 10.1093/tas/txaf073.

ROSTAGNO, H. S. *et al.* Brazilian tables for poultry and swine: food composition and nutritional requirements. 4. ed. Viçosa, MG: UFV, 2017.

SALES, J. Effects of pharmacological concentrations of dietary zinc oxide on growth of post-weaning pigs: a meta-analysis. *Biological Trace Element Research*, v. 152, p. 343-349, 2014. Doi: 10.1007/s12011-013-9638-3.

SATESSA, G. D. *et al.* Effects of alternative feed additives to medicinal zinc oxide on productivity, diarrhoea incidence and gut development in weaned piglets. **Animal**, Cambridge, v. 14, n. 8, p. 1638–1646, 2020. DOI: 10.1017/S1751731120000154.

SHURSON, G. C.; URRIOLA, P. E.; HUNG, Y. T. Too much of a good thing: rethinking feed formulation and feeding practices for zinc in swine diets to achieve One Health and environmental sustainability. **Animals**, Basel, v. 12, art. 3374, 2022. DOI: 10.3390/ani12233374.

SLADE, R. D. *et al.* Effect of rearing environment and dietary zinc oxide on the response of group-housed weaned pigs to enterotoxigenic *Escherichia coli* O149 challenge. **Animal**, Cambridge, v. 5, n. 8, p. 1170–1178, 2011. DOI: 10.1017/S1751731111000188.

SMITH, F. *et al.* Early weaning stress impairs the development of mucosal barrier function in the porcine intestine. **American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 298, n. 3, p. G352–G363, 2010. DOI: 10.1152/ajpgi.00081.2009.

STAS, E. B. *et al.* Evaluation of the acid-binding capacity of ingredients and complete diets commonly used for weanling pigs. **Translational Animal Science**, v. 6, n. 1, p. 1–9, 2022. DOI: 10.1093/tas/txac104.

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

STROEBINGER, N. *et al.* Fatty acids from different fat sources and dietary calcium concentration differentially affect fecal soap formation in growing pigs. **The Journal of Nutrition**, Oxford, v. 151, n. 5, p. 1102–1110, 2021. DOI: 10.1093/jn/nxab024.

SUAVANT, D. *et al.* Review: Use and misuse of meta-analysis in Animal Science. **Animal**, v. 14, p. s207-s222, 2020.

SUN, Y. B. Effects of nano zinc oxide as an alternative to pharmacological dose of zinc oxide on growth performance, diarrhea, immune responses, and intestinal microflora profile in weaned piglets. **Animal Feed Science and Technology**, v. 258, 2019. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2019.114312

SUN, Y. *et al.* Coated zinc oxide improves growth performance of weaned piglets via gut microbiota. **Frontiers in Nutrition**, Lausanne, v. 9, art. 819722, 2022. DOI: 10.3389/fnut.2022.819722.

TANG, X. *et al.* Weaning stress and intestinal health of piglets: a review. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 13, art. 1042778, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1042778.

TANG, Q. *et al.* Nutrition strategies to control post-weaning diarrhea of piglets: from the perspective of feeds. **Animal Nutrition**, Beijing, v. 17, p. 297–311, 2024. DOI: 10.1016/j.aninu.2024.03.006.

TRZNADEL, M. *et al.* Effect of Zinc Source and Level on Growth Performance and Zinc Status of Weaned Piglets. **Animals**, v. 11, 2021. DOI: 10.3390/ani11072030.

UPADHAYA, S. D. *et al.* Use of protected zinc oxide in lower doses in weaned pigs in substitution for the conventional high dose of zinc oxide. **Animal Feed Science and Technology**, v. 240, p. 48–56, 2018. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2018.03.012.

WANG, Y. *et al.* Advances in low-protein diets for swine. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, London, v. 9, art. 60, 2018. DOI: 10.1186/s40104-018-02760-7.

WANG, Y. *et al.* Optimal Dietary True Ileal Digestible Threonine for Supporting the Mucosal Barrier in Small Intestine of Weanling Pigs. **The Journal of Nutrition**, v. 140, p. 981-986, 2010. DOI: 10.3945/jn.109.118497WANG,

WANG, *et al.* Threonine supplementation improves intestinal barrier function and immune response under stress conditions. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 152, n. 9, p. 2104–2113, 2022. DOI: 10.1093/jn/nxac088.

XIA, T. *et al.* Dietary ZnO nanoparticles alter intestinal microbiota and inflammation response in weaned piglets. **Oncotarget**, Albany, v. 8, n. 39, p. 64878–64891, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.18737.

YANG, H. *et al.* Effects of weaning on intestinal crypt epithelial cells in piglets. **Scientific Reports**, London, v. 6, art. 36939, 2016. DOI: 10.1038/srep36939.

ZHANG, B.; GUO, Y. Supplemental zinc reduced intestinal permeability by enhancing occludin and zonula occludens protein-1 (ZO-1) expression in weaning piglets. **British Journal of Nutrition**, v. 102, p. 687-693, 2009. DOI: 10.1017/S0007114509289033.

ZHANG, Y. *et al.* Zinc Oxide Administration Relieves the Diarrhea of ETEC K88- Infected Piglets by Reducing Ileal Apoptosis and Maintaining Gut Microbial Balance. **Veterinary Sciences**, v. 12, 2025. DOI: 10.3390/vetsci12020115.

ZHANG, Q. *et al.* Effect of threonine deficiency on intestinal integrity and immune response to feed withdrawal combined with coccidial vaccine challenge in broiler chicks. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 116, n. 12, p. 2030–2043, 2016. DOI: 10.1017/S0007114516003238.

ZHENG, L. *et al.* Intestinal health of pigs upon weaning: challenges and nutritional intervention. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausanne, v. 8, art. 628258, 2021. DOI: 10.3389/fvets.2021.628258.

ZHU, C. *et al.* Dietary zinc oxide modulates antioxidant capacity, small intestine development, and jejunal gene expression in weaned piglets. **Biological Trace Element Research**, New York, v. 175, n. 2, p. 331–338, 2017. DOI: 10.1007/s12011-016-0767-3.