UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E PRODUÇÃO ANIMAL

GUSTAVO AMORIM DE CAMPOS

**Influência do uso profilático de antimicrobiano sobre o
desempenho e a frequência de diarreia em leitões recém-
nascidos**

Pirassununga

2016

GUSTAVO AMORIM DE CAMPOS

**Influência do uso profilático de antimicrobiano sobre o desempenho e a frequência de
diarreia em leitões recém-nascidos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Nutrição e Produção Animal

Área de concentração:

Nutrição e Produção Animal

Orientador:

Dra. Simone Maria Massami Kitamura Martins

De acordo: _____
Orientador(a)

Pirassununga

2016

Obs: A versão original se encontra disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.3340
FMVZ

Campos, Gustavo Amorim de
Influência do uso profilático de antimicrobiano sobre o desempenho e a frequência de diarreia em leitões recém-nascidos / Gustavo Amorim de Campos. -- 2016.
67 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Nutrição e Produção Animal, Pirassununga, 2016.

Programa de Pós-Graduação: Nutrição e Produção Animal.

Área de concentração: Nutrição e Produção Animal.

Orientador: Dra. Simone Maria Massami Kitamura Martins.

1. Diarreia. 2. Infecção. 3. Leitões neonatos. 4. Quantificação bacteriana. I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Influência do uso profilático de antimicrobiano sobre o desempenho e frequência de diarreia em leitões recém-nascidos.", protocolado sob o CEUA nº 4889100815, sob a responsabilidade de **Simone Maria Massami Kitamura Martins e equipe; Gustavo Amorim de Campos** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei 11.794, de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMZV) em reunião de 11/02/2016.

We certify that the proposal "Influence of prophylactic use of antimicrobials on performance and frequency of diarrhea in newborn piglets.", utilizing 192 Swines (192 males), protocol number CEUA 4889100815, under the responsibility of **Simone Maria Massami Kitamura Martins and team; Gustavo Amorim de Campos** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes (or teaching) - it's in accordance with Law 11.794, of October 8 2008, Decree 6899, of July 15, 2009, with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the University of São Paulo (CEUA/FMZV) in the meeting of 02/11/2016.

Vigência da Proposta: de 01/09/1 a 27/10/1

Área: Nutrição E Produção Animal

Procedência: Laboratório de Pesquisa em Suínos (LPS-FMZV). As fêmeas estão patrimoniadas sob os números 6, 10, 14, 16, 18, 24, 29, 36, 38, 43, 47, 83, 125, 186, 193, 196, 197, 298, 767

Espécie: Suínos

sexo: Machos

idade: 1 dia

N: 192

Linhagem: Camborough

Peso: 1,40 kg

Resumo: A importância da colonização bacteriana precoce sobre a susceptibilidade do hospedeiro às doenças entéricas, sistêmicas e respiratórias tem levado ao crescimento da necessidade de estudos envolvendo a colonização bacteriana neonatal, associada à utilização de técnicas mais acuradas para caracterizar a microbiota fecal do hospedeiro. O uso profilático dos antimicrobianos são frequentes na produção animal para a terapia de infecções entéricas ou respiratórias de origem bacteriana, contudo, pouco se conhece a respeito do impacto da administração destes sobre a microbiota fecal em leitões recém-nascidos e os reflexos no desempenho em fases subsequentes. Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar o uso profilático de ceftiofur sobre a comunidade microbiana fecal, o desempenho e frequência de diarreia em leitões neonatos. As leitoadas de 16 fêmeas serão divididas em dois grupos, ceftiofur (CEF, n = 96) e grupo controle (CTR, n = 96). Os leitões dos grupos medicados receberão a droga por via intramuscular, no primeiro dia de vida e o grupo controle receberá pela mesma via uma dose de solução salina tamponada. Para cada grupo experimental será avaliada a ocorrência de infecções na fase de lactação e período pós-desmame (infecções entéricas, respiratórias ou de caráter sistêmico), o peso vivo, o ganho de peso diário, consumo de ração, conversão alimentar e escore fecal. Será avaliada também a quantificação da microbiota fecal por meio da técnica de citometria de fluxo. Os dados de desempenho dos animais serão submetidos à análise de variância, empregando-se o programa SAS (2002). As hipóteses testadas serão consideradas significativas quando $P < 0,05$.

São Paulo, 11 de fevereiro de 2016

Prof. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes

Secretaria Executiva da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: CAMPOS, Gustavo Amorim de

Título: Influência do uso profilático de antimicrobiano sobre o desempenho e a frequência de diarreia em leitões recém-nascidos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais José Márcio e Aracy por todo apoio, carinho e estímulo sempre.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus, pela oportunidade de seguir meus dias, sempre me dando força e coragem para me superar a cada dia.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento desta pesquisa, processo número 2014/27182-4.

À Universidade de São Paulo e a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, pela oportunidade de fazer parte desta Instituição, onde pude desenvolver conhecimento e conhecer pessoas magníficas.

Aos professores do Departamento de Nutrição Animal (VNP), especialmente aos professores Alexandre Gobesso, Márcio Brunetto e Augusto Gameiro, por todo aprendizado, com eles não aprendi apenas Nutrição e Produção Animal, mas também sobre a vida. Aos colegas do Departamento pelas conversas e risadas, à Dona Lúcia pelos cafés, ela teve que fazer muito café quando eu estive lá, rs. As meninas da faxina, ao secretário João Paulo, as secretárias Fábiana e Alessandra, por sempre estarem dispostos a me ajudar e a Elza Faquim pela ajuda com a normalização e formatação da dissertação.

Agradeço aos professores com os quais tive a oportunidade de ser monitor, o prof. Marco Antônio (Tonhão), quem me repassou grandes ensinamentos sobre a Tecnologia de Carnes, principalmente sobre o processamento de carne suína. Aos professores da Zootecnia, Douglas Emygdio, Daniel Emygdio, Roberta e Jacinta, com quem tive a oportunidade de aprender mais sobre formulação de rações.

Aos meus pais José Márcio Campos e Aracy Amorim, por sempre acreditarem em meus sonhos e fazerem o possível para que eu conseguisse realizá-los, são meu maior exemplo de amor incondicional. Ao meu irmão Giovanni, por me inspirar a ser cada dia uma pessoa melhor. Aos meus avós Cida (*in memoriam*), Santo (*in memoriam*), Oracy (*in memoriam*) e Zeneide por alimentarem os meus sonhos com tanto carinho. Aos meus tios e padrinhos Isaura e Emílio, pelo carinho e apoio. A todos meus familiares pela torcida. Aos tios que escolhi: Rosana e Rodolfo, por serem parte especial da família.

A Regina Lima, minha companheira, pelo amor, carinho e confiança. Por me incentivar a realizar meus sonhos e conquistas ao longo da minha vida, ou melhor, nossa vida, por sempre estar ao meu lado, me ajudando, me fazendo sorrir, mesmo quando eu não tinha motivos. À Dona Marita e Sr. Lázaro (*in memoriam*), pela compreensão da

minha ausência e pelo apoio. Aos meus compadres Ricardo e Dagmar, pela torcida, a minha afilhada Jule e meu sobrinho Igor, por terem se tornado mais um motivo para a busca de superação.

Aos meus colegas pós-graduandos do laboratório de Pesquisa em Suínos (LPS): Diego Leal, Vitão, Gisele Mouro, Mariana Torres e Ana pela paciência e apoio durante o desenvolvimento do projeto e na rotina diária da granja. Aos alunos de iniciação científica, que tanto me ajudaram nas coletas: Bruno (Qualê), Anoã, Beatriz, André, Fernando e Juliana e aos estagiários: Maurício, Cristian e Ana Lima. Aos funcionários Marcão, Chiquinho, Fabinho, Ricardinho e Suellen por dividir suas experiências comigo.

Aos meu velhos amigos Thiago Bernardino que esteve comigo ao longo desses anos, Diogo Werneck, pelo auxílio com minhas dúvidas de inglês, Nathan Cruz, sempre me estimulando a estudar mais e aos novos amigos que tive a sorte de encontrar por aqui: Evandro Moraes, não apenas sendo um grande amigo, como foi meu anjo da guarda durante todo este período de mestrado, Ronimar, Boi (vulgo Xará) ou Gustavo para os menos íntimos, Sartorello (Gustavo), Thiago Dell Vale, Rafa (Ceará), José, ou melhor, “Rocé”, Kátia Feltre, Paulo (Gaúcho), Rafael Araújo Nascimento, Thiago Vendramini (Catimbó), Jhonny, Patrícia Tatemoto e Cláudio, além de muitos outros amigos novos que não caberiam aqui.

Aos meus ex-alunos e agora colegas de profissão, do curso técnico em zootecnia, por me ensinarem a arte de ensinar e aprender ao mesmo tempo. Aos meus professores de graduação, que no final passaram a ser meus “colegas de aula”, sempre me estimulando a correr atrás de novas perguntas e novas respostas ao longo deste mestrado.

Aos Mestres que tive a sorte e oportunidade de conhecer e conviver neste período: Ao prof. Aníbal Moretti, por me incentivar a entrar no mestrado e me ensinar a arte de ser um “suinólogo”, e que precisamos ter uma visão geral para a partir daí, desenvolver uma visão especialista da situação. Ao prof André Furugen, primeiramente pela oportunidade de ingressar na equipe do Laboratório, por todos os ensinamentos técnicos em reprodução, sempre disposto a ensinar. Com ele, aprendi não apenas a trabalhar com suínos, mas a ser profissional, além de ensinar muito sobre a vida, a batalhar pelos meus sonhos, sempre me dando exemplos de experiências próprias. Ele sempre me despertou respeito e admiração, pela sua história de vida como pessoa e como profissional, com certeza, carregarei muito de seus ensinamentos por aí.

Não poderia deixar de agradecer a outros grandes Mestres que também me ensinaram a entrar um pouco mais no universo da suinocultura, como os professores Lúcio Araújo, Adroaldo Zanella, Jacinta Gomes, Luis Guilherme e Vera Letticie Ruiz, embora nosso contato tenha sido pouco, pude observar outro ponto de vista sobre a suinocultura, à professora Andrea Moreno, pelo auxílio na idealização deste projeto.

E por fim, a pessoa que mais me ajudou neste período de mestrado, a minha orientadora Simone Martins, tive a honra e o privilégio de ser seu primeiro orientado. Não tenho dúvidas de que sem ela não teria chegado até aqui. Ensinou-me muito, desde a parte técnica, até a amar a suinocultura e seus desafios. Com ela aprendi a lidar com os animais, a buscar cada vez mais o conhecimento e a me superar a cada dia. Nos momentos em que nem eu mesmo acreditava em mim, ela acreditou, olhou nos meus olhos e disse que eu era capaz, isso foi muito importante! E assim foram passando os dias, a cada novo desafio, novos erros, novos acertos e muito aprendizado, apesar dos “puxões de orelha”, que não foram poucos rs...Com seu auxílio professora, pude mudar meu modo de ver o mundo e transformar meu destino. Meu agradecimento será eterno e a terei sempre como Mestre, obrigado por ter estado do meu lado e acreditado em mim. Essa conquista é nossa!

E por fim, aos animais, com quem pude aprender e sigo aprendendo a cada dia a de convívio. Não sei se estou perto ou longe demais, sei apenas que segui em frente, passei a viver dias iguais de forma diferente, e que a estrada que se abre em minha frente, eu nunca caminhei sozinho, pois levo cada recordação, cada vivência e cada lição. O Gustavo Amorim que chegou ao estágio curricular é diferente daquele que está saindo do mestrado. E mesmo que daqui para frente tudo não ocorra como eu espero, saber que já não sou mais o mesmo de ontem, me fez perceber que valeu muito a pena.

Meus sinceros agradecimentos a todos.

“Você pode sonhar projetar, criar e construir o lugar mais maravilhoso do mundo. Mas precisará de pessoas para tornar o seu sonho realidade”.

Walt Disney

RESUMO

CAMPOS, G. A. de. **Influência do uso profilático de antimicrobiano sobre o desempenho e a frequência de diarreia em leitões recém-nascidos.** [Influence of the prophylactic use of antimicrobials on the performance and frequency of diarrhea in newborn piglets]. 2016. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2016.

O uso profilático dos antimicrobianos é frequente na produção animal para a prevenção de infecções entéricas ou respiratórias de origem bacteriana, contudo, pouco se conhece a respeito do impacto dessa administração. Assim, o presente estudo avaliou o uso profilático de ceftiofur em leitões neonatos sobre a ocorrência de infecções, o desempenho, a frequência de dias com escore fecal alterado e a quantificação de bactérias eliminadas nas fezes na maternidade e na creche. Foram utilizados 174 leitões recém-nascidos divididos em dois tratamentos: Ceftiofur (CEF, 5 mL/kg, n=89) e Controle (CTR, solução salina tamponada, n=85), ambos administrados no primeiro dia de vida e pela via de intramuscular. O delineamento foi em blocos, sendo considerados a ordem de parto e o peso dos leitões como bloco e os dados foram submetidos à análise de variância, empregando-se o programa SAS (2002). O nível de significância considerado foi de 5%. Na maternidade, os leitões tratados com ceftiofur não apresentaram redução na ocorrência de infecções e na eliminação de bactérias nas fezes, assim como não houve maior frequência de escore fecal alterado. Verificou-se um aumento gradativo na eliminação de bactérias até o 14º dia de vida com posterior declínio ($P<,0001$). Já para o desempenho, os leitões que receberam o ceftiofur apresentaram peso superior aos 21 dias de idade ($P=0,0002$) e o ganho de peso superior ($P<,0001$) em relação ao controle. Esta última característica também aumentou com o avançar da idade ($P<,0001$). Na creche, o tratamento ceftiofur não foi capaz de influenciar a ocorrência de infecções, bem como não interferiu no escore fecal ($P>0,005$), no desempenho ($P>0,005$) e na quantificação de bactérias eliminadas ($P=0,6833$). Conclui-se que a administração profilática de ceftiofur no primeiro dia de vida do leitão não reduziu a ocorrência de infecções, não reduziu a frequência de dias com escore fecal alterado e os leitões não eliminaram menor quantidade de bactérias nas fezes na maternidade e na creche, contudo os leitões apresentaram melhor desempenho durante o aleitamento, mas não na fase de creche.

Palavras-chave: Diarreia. Infecção. Leitões neonatos. Quantificação bacteriana.

ABSTRACT

CAMPOS, G. A. de. **Influence of the prophylactic use of antimicrobials on the performance and frequency of diarrhea in newborn piglets.** [Influência do uso profilático de antimicrobiano sobre o desempenho e a frequência de diarreia em leitões recém-nascidos]. 2016. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2016.

Prophylactic use of antimicrobials is a widespread practice in livestock production as a therapy for enteric or respiratory bacterial infections, however, little is known regarding the consequences of this management. Thus, the aim of the present study was to evaluate the prophylactic use of ceftiofur on the occurrence of infections, performance, frequency of days with altered fecal score as well as the quantification of bacteria excreted through feces of suckling and nursery piglets. For this purpose, 174 newborn piglets were assigned to two treatments as follows: Ceftiofur (CEF, 5 mL/kg, n=89) and Control (CTR, tamponed saline solution, n=85), both administered intramuscularly on the first day of life. The experimental design was in blocks; parturition order and piglet weight was considered as one block. Data were subjected to analysis of variance using the SAS software (2002). At the level of 5% of significance. During the suckling period, piglets treated with ceftiofur showed no reduction in the occurrence of infections and the excretion of bacteria through feces; also the frequency of altered fecal score was unchanged. There was a gradual increase in fecal bacterial excretion until the 14th day of life, declining after this period ($P<.0001$). Regarding piglet performance, the group treated with ceftiofur were heavier at 21 days ($P=0.0002$) and had higher average daily gain (ADG) ($P<.0001$) compared to control. Moreover, ADG traits also increased concomitantly with the age ($P<.0001$). In nursery piglets, treatment with ceftiofur had no influence on the occurrence of infections, fecal score ($P>0.005$), performance ($P>0.005$) and quantification of excreted fecal bacteria ($P=0.6833$). In conclusion, prophylactic use of ceftiofur on the first day of the piglets' life was not able to reduce the occurrence of infections, had no influence in the frequency of days with altered fecal score and piglets did not excreted fewer bacteria in feces, however, piglets showed better performance during the suckling period, but not in the nursery period.

Keywords: Diarrhea. Infection. Neonate piglets. Bacterial quantification.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Escore fecal dos leitões, fezes normais (1), fezes pastosas (2) e fezes líquidas (3)34
- Figura 2 - Gráficos gerados a partir do software FACS Diva 6.1 representando a quantificação de bactérias presentes nas fezes36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Valores médios e desvios-padrão do peso (kg) dos leitões na maternidade	37
Tabela 2 -	Valores médios e desvios-padrão do ganho de peso diário (GPD), kg/animal/dia dos leitões na maternidade	38
Tabela 3 -	Valores médios e desvios-padrão da frequência de dias (%) dos escores fecais normal e alterado	38
Tabela 4 -	Causas de mortalidade (%) dos leitões	39
Tabela 5 -	Valores médios e Erro Padrão da Média para as bactérias presentes nas fezes (log10/g de fezes)	40
Tabela 6 -	Valores médios e desvios-padrão do peso (kg) dos leitões no período de creche	40
Tabela 7 -	Valores médios e desvios-padrão do GAnho de peso diário (GPD, Kg/animal/dia) do consumo de ração diário (CRD, kg/animal/dia) e da conversão alimentar (CA) dos leitões na creche.....	41
Tabela 8 -	Valores médios e desvios-padrão da frequência de dias por escore fecal dos leitões na creche	42
Tabela 9 -	Valores médios e Erro Padrão da Média para as bactérias presentes nas fezes (log10/g de fezes) dos leitões na creche	43

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	UTILIZAÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS NA SUINOCULTURA	18
2.2	ESTABELECIMENTO DA MICROBIOTA.....	21
2.3	OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES	24
3	HIPÓTESES	28
4	OBJETIVOS	29
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
5.1	LOCAL E INSTALAÇÕES	30
5.2	ANIMAIS	30
5.2.1	Matrizes	30
5.2.2	Leitões.....	31
5.3	MANEJO DOS ANIMAIS.....	31
5.3.1	Matrizes.....	31
5.3.2	Leitões.....	32
5.4	TRATAMENTO EXPERIMENTAL.....	33
5.5	DESEMPENHO	33
5.5.1	Leitões na fase de maternidade e creche	33
5.6	AVALIAÇÕES DE ESCORE FECAL	34
5.7	OCORRÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	34
5.8	QUANTIFICAÇÃO DE BACTERIA TOTAL NAS FEZES	34
5.9	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	36
6	RESULTADOS.....	37
6.1	MATERNIDADE.....	37
6.1.1	Desempenho	37
6.1.2	Escore fecal	38
6.1.3	Causas de mortalidade de leitões	39
6.1.4	Quantificação de bactérias presentes nas fezes	39
6.2	CRECHE	40
6.2.1	Desempenho	40
6.2.2	Escore fecal	42

6.2.3	Causas de mortalidade de leitões	42
6.2.4	Quantificação de bactéria totais nas fezes.....	43
7	DISCUSSÃO	44
7.1.	MATERNIDADE.....	44
7.2	CRECHE	47
8	CONCLUSÕES	51
	REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

Segundo dados da FAO (2013), a população mundial de suínos aumentou em 11 % nos últimos 10 anos, gerando assim, um número estimado de 978 milhões de cabeças no ano de 2013. O Brasil está entre os quatro maiores produtores de suínos, com rebanho médio de 37 milhões de cabeças (ABIEPCS, 2012/2013) e consumo per capita de 15,5 kg de carne suína por habitante ao ano (ABPA, 2016).

A suinocultura brasileira tem intensificado o sistema de produção, pelo aumento do número de animais, gerando um maior fluxo de animais produzidos por instalação (ABCS, 2015). Com o avanço da produção de suínos, também cresceram os desafios, principalmente no âmbito sanitário (ROHR, 2014), o que veio interferir diretamente na pressão de infecção e consequentemente no surgimento de patologias.

A utilização profilática e metafilática de antimicrobianos tem sido prática comum nas criações de suínos no Brasil, porém não há dados publicados quantificando tais usos. Em leitões neonatos é frequente a administração de antimicrobianos buscando prevenir infecções entéricas, artrites e encefalites (SCHWARZ et al., 2005).

Sabe-se que o trato gastrointestinal dos mamíferos é colonizado por micro-organismos complexos e diversificados que apresentam uma relação simbiótica com o hospedeiro (BÄCKHED et al., 2005). A microbiota intestinal inata é fundamental na digestão e absorção de nutrientes, na regulação do sistema imune, além de constituir uma barreira à penetração de micro-organismos patogênicos (TURNBAUGH et al., 2006; ANTONOPOULOS et al., 2009). Pesquisas têm demonstrado que distúrbios na homeostase intestinal podem propiciar o surgimento de doenças, pelo menos em parte, em resposta à alteração da comunidade microbiana intestinal (TURNBAUGH et al., 2006; DE LA COCHETIÈRE et al., 2008).

Os leitões acometidos por micro-organismos patogênicos durante o aleitamento têm apresentado comprometimento no desempenho em fases subsequentes, impactando economicamente. Os leitões que se recuperam, diminuem o peso médio da leitegada ao desmame, em decorrência do baixo desempenho (MORES et al., 2010).

Dada a importância da colonização bacteriana precoce sobre a susceptibilidade do hospedeiro às doenças, tem crescido a necessidade de estudos envolvendo modelos de colonização neonatal em animais controlados. Essa colonização pode ser verificada por meio da inoculação de uma microbiota definida em animais gnotóbicos ou pela manipulação do

ambiente de criação inicial, a fim de influenciar os eventos que levam à colonização dos suínos convencionais (LAYCOCK et al., 2012).

Estudos realizados em granjas de suínos avaliando o desmame precoce segregado medicado verificaram que apesar do efeito positivo desta técnica sobre a condição sanitária dos animais e desempenho zootécnico, em longo prazo, houve maior ocorrência de surtos de septicemia por *Streptococcus suis* e *Haemophilus parasuis*. Estes surtos poderiam ocorrer como resultado da ausência de colonização para estes agentes enquanto os leitões ainda possuíam imunidade passiva (TORREMORELL et al., 1999). Associado a isso, o uso de antibiótico poderia contribuir nesse distúrbio da microbiota permitindo um ambiente adequado para o crescimento excessivo de patógenos e suas respectivas toxinas (TANNOCK et al., 1990; ARVOLA et al., 1999).

Segundo Niewold (2007) durante a última década, o mecanismo de ação dos antimicrobianos no intestino tem sido revisto, uma vez que pouco se conhece ainda a respeito do impacto da administração profilática de antimicrobianos em leitões recém-nascidos sobre a saúde intestinal. Dessa forma, novos estudos são necessários buscando elucidar aspectos importantes sobre o comportamento da microbiota intestinal de um leitão frente ao uso de forma profilática de antimicrobianos e o consequente impacto sobre o desempenho e a saúde desses animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 UTILIZAÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS NA SUINOCULTURA

A definição de antibiótico (do grego *anti*= contra e *bio* =vida) foi criado por Selman Abraham Waksman (DANIEL, 2005) para definir substâncias químicas produzidas por micro-organismos que têm a capacidade de inibir o crescimento ou destruir agentes causadores de doenças. Com o passar dos anos, houve a necessidade de ampliar este conceito, com o desenvolvimento de antibióticos por síntese laboratorial parcial ou total. Desta forma, há uma tendência de utilização do termo antimicrobiano ao se referir à utilização de substâncias químicas capazes de atuar sobre micro-organismos patogênicos (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2011).

Os antimicrobianos são conceituados como todas as substâncias químicas utilizadas para combater micro-organismos, específicos ou inespecíficos, capazes de evitar epidemias e propagações de doenças infecciosas, minimizando a ocorrência de doenças zoonóticas na população humana, inclusive de origem alimentar, além de auxiliar na eficiência do sistema da produção de suínos (SÁEZ-LLORENS et al., 2000; UNGEMACH, 2000).

Neste contexto, o uso de antimicrobianos na medicina veterinária pode ser classificado de acordo com a forma de aplicação e a concentração do princípio ativo. Pode ser usado como promotor de crescimento, terapêutico, metafilático e profilático (SPINOSA; PALERMONETO; GÓRNIK, 2014).

No Brasil, a utilização profilática e metafilática de antimicrobianos tem sido prática comum nos sistemas de produção de suínos, porém não há dados publicados quantificando este uso. O princípio consiste em conhecer doenças potencialmente patogênicas em determinada faixa etária (SOBESTIANSKY et al., 2007). Em leitões neonatos é frequente a utilização de antimicrobianos com o intuito de prevenir infecções entéricas, artrites e encefalites (SCHWARZ et al., 2005).

A utilização de antimicrobianos como promotores de crescimento podem melhorar o desempenho (ZUANON et al., 1998), quando fornecidos como aditivos na nutrição animal (HUTTNER; SAMORE, 2011; HICKS; TAYLOR; HUNKLER, 2013) em doses subterapêuticas (GASKINS; COLLIER; ANDERSON, 2002; NIEWOLD, 2006). Apesar de todos os benefícios que podem ser promovidos por estes produtos na produção animal, o uso

está diretamente associado com a emergência de patógenos resistentes (LEVY, 1978; AARESTRUP; WEGENER, 1999), devido a transferência de genes de resistência (MARTINEZ, 2008) principalmente por bactérias patogênicas (AARESTRUP et al., 2001; HICKS; TAYLOR; HUNKLER, 2013). Além de exercerem uma seleção da flora comensal, reduzindo a diversidade microbiana (ABECIA et al., 2005; BOVERA et al., 2010).

O tratamento terapêutico consiste no tratamento dos animais que apresentam uma infecção bacteriana, com o intuito de garantir a saúde do animal. Esta forma de administração necessita de um diagnóstico etiológico adequado, o que pode incluir resultados de antibiograma para que seja possível eleger o antimicrobiano mais adequado. Desta forma, o uso dos antimicrobianos na forma terapêutica se torna restrito à medicação individual, com exceção dos casos onde é possível isolar todos os animais doentes em uma baía hospital e seja realizada terapêutica antimicrobiana massal (BARCELLOS et al., 2009).

Como a medicina de suínos em sistema intensivo é predominantemente coletiva, têm-se adotado medidas terapêuticas via água (MORENO, 2012) ou ração (UNGEMACH; MULLER-BAHRDT; ABRAHAM, 2006), nesses casos, a medicação via ração torna-se menos onerosa e mais prática em relação à medicação injetável, embora não seja possível administrar na dosagem terapêutica adequada para todos os animais tratados, devido a heterogeneidade da ingestão dos animais (GUARDABASSI et al., 2010). Existe outra técnica denominada metafilaxia, que consiste na administração da medicação em todos os animais imediatamente após à detecção dos primeiros sinais clínicos. A idéia desta técnica é facilitar o manejo e ao mesmo tempo, evitar possíveis infecções dos demais animais alojados no mesmo ambiente (BARCELLOS et al., 2009).

Para a prevenção de possíveis infecções já conhecidas em determinadas fases da criação, pode-se utilizar profilaticamente em todo o rebanho na dose terapêutica, via intramuscular (KORSRUD et al., 1998; LI et al., 2014) ou via oral (água ou ração) (GOODYEAR, 2004). Esta forma de administração tem um objetivo preventivo, embora estudos também demonstrem melhorias na eficiência alimentar (LIPSITCH et al., 2002). Resultados positivos sobre o desempenho podem ser decorrentes de um maior controle dos micro-organismos patogênicos que colonizam o trato gastrointestinal (NAGANAWA et al., 1996; AVATO et al., 2000).

Segundo orientações da OMS (Organização Mundial da Saúde) (WHO, 2000), o uso de antimicrobianos em programas profiláticos precisa ser monitorado periodicamente. Segundo Trauffler et al. (2014), na Áustria tem sido utilizado macrolídeos para prevenir doenças do trato digestório em leitões de ciclo completo. Já a Associação Alemã dos Médicos

Veterinários Federais (BTK) em parceria com o Grupo de Trabalho de Chefes dos Serviços Veterinários (ARGENT) no ano de 2000, publicaram diretrizes para a utilização dos antimicrobianos na produção animal, com o objetivo de minimizar o desenvolvimento de doenças bacterianas. A recomendação é o uso na forma terapêutica e metafilática, sendo a profilaxia autorizada apenas em situações excepcionais justificadas, como imunossupressão (BTK; ARGEVET, 2000).

Devido à disseminação de antibióticos residuais resistentes na carne de animais, o uso como promotor de crescimento foi proibido em 2006 na União Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2003) e muitos países têm restringido o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento (CASEWELL et al., 2003). Desde a proibição, notou-se um aumento considerável da mortalidade, principalmente devido a infecções bacterianas na fase inicial de crescimento (CASEWELL et al., 2003). Em 2011, a Comissão Europeia publicou um plano de ação que inclui recomendações quanto ao uso racional de antimicrobianos e a implantação de programa de vigilância para saúde humana. Nesta ocasião foi apresentada uma lista da OMS de agentes antimicrobianos com importância para saúde humana (COLLIGNON et al., 2009; WHO, 2012). Contudo, existem poucos levantamentos quanto ao consumo geral de antimicrobianos para as diferentes espécies de animais (MENÉNDEZ GONZÁLEZ et al., 2010; CALLENS et al., 2012; DANMAP, 2012; MORENO, 2012; PERSOONS et al., 2012).

Em estudo mais recente na Bélgica, Callens et al. (2012) verificaram que 93% das granjas fazem uso profilático e metafilático dos antimicrobianos. Já na Alemanha, Broll et al. (2002) relataram que mais de 50% dos tratamentos com antimicrobianos eram metafilático e profilático.

De acordo com Scharwz et al. (2001), muitos produtores optam por medicar seus animais profilaticamente nos momentos de alto estresse, como a castração e o desmame, devido a alta ocorrência de infecções subsequentes. Os principais fármacos utilizados para a prevenção de diarreia foram a penicilinas (44%), cefalosporinas (9,3%) e para prevenção de doenças respiratórias, a tulatromicina (22%).

Em contrapartida, nos casos de administração por via oral, os antimicrobianos em sua maioria têm o objetivo preventivo, sendo os mais frequentes: colistina (30,7%), amoxicilina (30%), sulfadiazina associada ao trimetoprim (13,1%), doxiciclina (9,9%), tilosina (8,1%), lincomicina associada a espectinomicina (3,3%), lincomicina (1,6%), oxitetraciclina (1,5%), tilmicosina (1,0%) e spectinomicina (0,8%) (CALLENS et al., 2012).

De acordo com dados da ESVAC (European Surveillance of antimicrobial Consumption) a utilização dos antimicrobianos na maioria dos países europeus consiste na

utilização dos princípios ativos: macrolídeos (8%), fluorquinolonas (1,6%), cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, embora a proporção de fluorquinolonas chegou a ser mais utilizada em alguns países membros (EMEA, 2013a).

A administração profilática tem sido considerada uma forma imprudente do uso de antimicrobianos, favorecendo a indução de cepas resistentes ou infecções futuras de formas mais graves do mesmo patógeno, muitas vezes irreversível, podendo levar os animais a óbito. Alguns países europeus como a Dinamarca, Suécia e Países Baixos são pioneiros quanto ao uso prudente de antimicrobianos, inclusive o uso profilático (CALLENIS et al., 2012).

2.2 ESTABELECIMENTO DA MICROBIOTA

A colonização da microbiota intestinal é um evento dinâmico (CAPORASO et al., 2011) que pode ser influenciado pela idade (WINICK; NOBLE, 1966), dieta (BERTRAM et al., 2006; HE et al., 2009; LARSEN et al., 2010), ambiente pós-nascimento (CEBRA et al., 1998; MULDER et al., 2009; LEWIS et al., 2012), estresse (COLLINS; SURETTE; BERCIK; 2012; CRYAN; DINAN, 2012), forma de nascimento, como cesariana ou parto normal (LEY et al., 2008; MULDER et al., 2011), capaz de transformar o conteúdo microbiano presente no trato gastrointestinal de acordo com característica individuais (SIMPSON et al., 2000), auxiliando a manutenção da saúde (PENDERS et al., 2006).

Em suínos, o nascimento dos leitões é marcado por uma transição de um ambiente uterino estéril para um ambiente altamente contaminado, sendo que nessa fase o trato gastrointestinal ainda é relativamente imaturo, com poucas células imunologicamente relevantes na mucosa intestinal, tecidos linfoides subdesenvolvidos (BUTLER; SINKORA, 2007; NGUYEN et al., 2007; LEWIS et al., 2012) e o sistema imunológico é pouco desenvolvido (ROTHKOTTER et al., 1999). Neste momento, são esperadas poucas barreiras que limitam a entrada de bactérias no ecossistema intestinal (THOMPSON; WANG; HOLMES, 2008), o que os torna dependentes do colostro para desenvolvimento da imunidade e colonização intestinal, garantindo a sobrevivência e o crescimento dos recém-nascidos.

A microbiota intestinal de leitões é composta basicamente por 4 filos principais, as Actinobactérias, Proteobactérias, Bacteróides e Firmicutes, sendo constituídas por principalmente pelos gêneros: *Escherichia* sp, *Shigella* sp, *Lactobacillus* sp, *Clostridium* sp,

Streptococcus sp, *Bacillus* sp, *Pasteurella* sp, *Acinetobacter* sp, *Megasphaera* sp, *Vagococcus* sp, *Neisseria* sp, *Selenomonas* sp (MULDER et al., 2009).

Os lactobacilos colonizam o intestino de leitões logo após o nascimento e imediatamente se estabelecem na microbiota intestinal e em todo o trato intestinal (KENWORTHY; CRABB, 1963). São de grande importância para a saúde intestinal, através de vários mecanismos, inicialmente, servindo como barreira na mucosa, reduzindo a chance de invasão de patógenos (BLUM; SCHIFFRIN, 2003), estimulação da resposta imunitária (JOHNSON-HENRY et al., 2007), redução da resposta inflamatória do intestino (PUTAALA et al., 2010) e uma acidificação no ambiente intestinal o que pode inibir o crescimento de bactérias patogênicas, que em sua maioria não são tolerantes em ambientes de baixo pH (FLINT et al., 2007; LÄHTEINEN et al., 2010).

Nas primeiras 24 horas de vida são imprescindíveis o estímulo para a ingestão do colostro, pois é o momento em que o intestino é capaz de absorver as macromoléculas, incluindo as imunoglobulinas (WESTROM et al., 1984), principalmente a imunoglobulina G (SJAASTAD et al., 2012), além de ser um alimento altamente energético, é capaz de gerar um calor endógeno para os leitões (HERPIN et al., 1994). Estudos demonstraram uma mudança no desenvolvimento de espécies de *Lactobacillus* ssp dominantes no intestino ao longo do tempo (PIEPER et al., 2008).

Alguns componentes dessa microbiota possuem caráter benéfico para o hospedeiro, e outros apresentam atividades nocivas. A microbiota benéfica auxilia tanto a digestão e absorção de nutrientes, síntese de vitaminas, como a redução, por meio da exclusão competitiva, de agentes patogênicos (ROY; GIBSON, [1999]). Já as bactérias patogênicas, geram metabólitos tóxicos, culminando com a instalação de processos inflamatórios na mucosa intestinal e o aparecimento de enfermidades (BAILEY et al., 2005).

Em condições normais, toda a microbiota presente no corpo dos suínos se desenvolve como um todo, e coincide com a estabilização da microbiota presente no intestino (KOENIG et al., 2011; SPOR; KOREN; LEY, 2011). Naturalmente, estas populações encontram-se em equilíbrio, porém, em situações adversas, como estresse, decorrentes de mudança da dieta, alta densidade populacional, alterações climáticas, ou quaisquer situações que possam ser desfavoráveis, podem levar a um desequilíbrio das populações bacterianas, com proliferação das bactérias patogênicas e consequente redução da população benéfica, comprometendo negativamente a saúde e o desempenho desses animais (MATHEW et al., 1993).

Diversos estudos de Krishnan e Ramakrishna (1998) e Kirjavainen e Gibson (1999) tem comprovado que intervenções no início da vida podem ocasionar colonizações

microbianas sucessivas e uma associação entre a microbiota intestinal com doenças metabólicas (WEN et al., 2008; KOREN et al., 2011; BAJAJ et al., 2012; EVERARD et al., 2014). Também há crescentes evidências de que doenças em humanos na idade adulta podem ter sua origem na colonização bacteriana durante a infância (HUH et al., 2012; VICKERS, 2014; LANGLEY-EVANS, 2015).

Em estudos realizados com animais livres de colonização bacteriana (*germ free*), observou-se um sistema imunitário prejudicado e imaturo, com alterações na morfologia intestinal (PABST et al., 1988; GUARNER; MALAGELADA, 2008). As bactérias patogênicas necessitam primeiramente aderir-se ao epitélio intestinal para garantir sua sobrevivência, ou reproduzir rapidamente, para não serem totalmente carregadas pelo peristaltismo (BERTECHINI; HOSSAIN, 1993), o que dificultaria a colonização (VAN KESSEL et al., 2000). Além disso, a utilização de medicamentos é um fator capaz de alterar a composição da microbiota intestinal, principalmente os antimicrobianos (FULLER, 1989).

Um estudo desenvolvido por Jensen et al. (2014), demonstrou que leitões prematuros que receberam terapia antimicrobiana imediatamente após o nascimento, atrasaram a colonização microbiana, reduziram a diversidade bacteriana e a abundância total de espécies. Esses animais apresentaram uma melhora na estrutura intestinal, como altura de vilosidades e melhora a imunidade inata em relação aos animais que receberam o tratamento controle.

O ambiente do nascimento é de grande importância para colonização intestinal, uma vez que em ambientes com alta diversidade microbiana, os leitões teriam a possibilidade de apresentar uma maior diversidade na microbiota intestinal. Resultados contrários foram relatados por Mulder et al. (2009), em que os leitões criados ao ar livre (piquetes), tratados profilaticamente com enrofloxacina e amoxicilina apresentaram menor diversidade na microbiota intestinal com o predomínio de *Lactobacillus reuteri* em comparação aos animais criados em sistema totalmente confinado que apresentaram maior diversidade e concentração de bactérias patogênicas, sem sintomatologia clínica.

Este aumento na diversidade da mucosa em animais criados em sistema isolado, possivelmente reduziu a sucessão da microbiota estável normal, que não foi alcançada, tornando desequilibrado este ambiente (SCHMIDT et al., 2011).

Outra questão que têm influência sobre a microbiota intestinal é com relação a higiene excessiva, uma vez que pode dificultar a progressão da microbiota até atingir um padrão ideal na fase adulta, que apesar da alta limpeza contribuir para uma microbiota diversificada no início da vida, com o tempo foi observado uma redução das bactérias do gênero

Firmicutes, que são consideradas micro-organismos benéficos para o hospedeiro (SCHMIDT et al., 2011).

Em condições de excesso de higiene, com animais isolados, Schmidt et al. (2012) demonstraram maior número de bacterióides e proteobactérias, demonstrando que o início da vida é um período de desenvolvimento crucial necessário para uma exposição contínua aos micro-organismos ambientais para que se consiga uma estabilização da microbiota intestinal. Evidentemente, o estilo de vida incluindo o grau de higiene é capaz de alterar a diversidade microbiana no intestino, contudo, a perda de micro-organismos presentes na infância pode causar consequências para a saúde do hospedeiro (BLASER; FALKOW, 2009).

A biodiversidade da microbiota intestinal se apresenta elevada até o momento do desmame dos leitões (KATOULI et al., 1997; JENSEN; WAERN et al., 1998). Franklin et al. (2002) demonstram que o desmame precoce provoca mudanças consideráveis na microbiota intestinal, da mesma forma que Konstantinov et al. (2006) chegaram nos mesmos resultados. Da mesma forma, o epitélio intestinal sofre grande influência ao desmame, não apenas pela mudança da dieta, mas também pela microbiota presente no trato gastrointestinal do intestino delgado (PLUSKE et al., 1997).

O desmame está associado a grandes mudanças na comunidade microbiana do intestino de humanos (JOHNSON; VERSALOVIC, 2012) e de outros mamíferos (KONSTANTINOV et al., 2006). Nos últimos anos, diversas pesquisas (FRAHER et al., 2012; MAKINO et al., 2013) tem demonstrado a importância da microbiota presente no trato gastrointestinal dos leitões ao desmame e seu reflexo na saúde do hospedeiro (HOPWOOD; HAMPSON, 2003). A qualidade dos leitões ao desmame é um dos fatores que apresenta maior influência sobre o desenvolvimento geral dos animais, pois nesta fase se tornam vulneráveis a uma maior ocorrência de doenças, principalmente respiratórias e gastrointestinais, devido a alterações na composição microbiana intestinal e suas atividades (HOPWOOD; HAMPSON, 2003).

2.3 OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES

Alguns suinocultores conseguem manter um bom *status* sanitário, com baixa pressão de infecção, nenhuma doença clínica relacionada a algum agente patogênico por um tempo,

até que determinados momentos, com ausência de fatores de risco, ocorrem surtos espontâneos de diversas doenças (MAC-INNES; DESROSIERS, 1999).

A diarreia é uma das principais patologias decorrentes nos períodos iniciais da vida dos leitões, principalmente por coccidiose e colibacilose neonatal, o que prejudica o desenvolvimento dos leitões, podendo levar a óbito (MORES et al., 1991). As infecções bacterianas de ordem entérica sempre provocaram um grande impacto econômico na produção industrial de suínos (JACOBSON et al., 2005) sendo responsáveis por aproximadamente 30% das perdas econômicas nos sistemas modernos de criação (BURCH, 2000).

A diarreia neonatal é uma das mais significativas patologias para a suinocultura, pois causa prejuízos econômicos devido ao aumento na morbidade e na mortalidade, como também a uma redução no ganho de peso e gastos com medicamentos (WITTUM et al., 1999; KONGSTED et al., 2014). Dentre as enterites bacterianas, os principais agentes etiológicos são *Escherichia coli* (BERTSCHINGER; FAIRBROTHER, 1999), as clostridioses, incluindo o *Clostridium perfringes* tipo A, tipo C e *Clostridium difficile* (BERTSCHINGER; FAIRBROTHER, 1999), além dessas, também são raras antes do desmame as salmoneloses, (SCHWARTZ, 1999).

A *Escherichia coli* enteropatogênica (ETEC) é um dos principais agentes etiológicos, responsáveis pela ocorrência de diarreia em leitões, principalmente em duas fases, a colibacilose neonatal que ocorre no período da maternidade e a colibacilose do desmame, que afeta os leitões na primeira fase de creche (NAGY; FEKETE, 1999; ALFIERI et al., 2010). A colibacilose além de ser considerado importante fator de diarreia na fase de creche, quando não são adotadas medidas adequadas de prevenção e tratamento, a taxa de mortalidade por doenças relacionadas pode chegar a 25% (HAMPSON, 1994; MORES; MORENO, 2012).

Nos últimos 10 anos, tem-se notado uma nova forma de diarreia, conhecida como diarreia neonatal porcina (New Neonatal Porcine Diarrhoea, NNPD) (ASTRUP et al., 2010; KONGSTED et al., 2013). Outros micro-organismos que podem ser citados como causas de diarreia em leitões são *Bacterioides fragilis* (COLLINS et al., 1989), *Chlamydia suis* (ROGERS; ANDERSEN, 2000) e *Enterococcus durans* (CHEON; CHAE, 1996).

Apesar das infecções entéricas estarem relacionadas com alta taxa de mortalidade e morbidade, o maior prejuízo está relacionado com sequelas causadas no trato gastrointestinal (MCORIST; GEBHART, 1999). Essas lesões podem ser tanto transitórias, quanto permanentes, o que vai ocasionar um atraso no crescimento, aumento da conversão alimentar e conseqüentemente, um aumento no custo dos tratamentos, além da alimentação adicional,

que pode chegar à ordem de 60% dos gastos com antimicrobianos na suinocultura moderna (PEARCE, 1999; JACOBSON et al., 2005). O quadro clínico de diarreia necessita de um apurado diagnóstico laboratorial para que se consiga descobrir a causa da infecção (ASTRUP et al., 2010).

Os leitões recém-nascidos apresentam poucas células imunologicamente relevantes na mucosa intestinal, além disso, os tecidos linfoides ainda se apresentam pouco desenvolvidos. À medida que começa a haver desafio antigênico, as células linfoides e mielóides começam a se infiltrar na lâmina própria de forma ordenada (ROTHKOTTER; ULBRICH; PABST, 1991). Quando em diferentes condições ambientais, os leitões demonstraram diferenças significativas sobre a microbiota intestinal hospedeira, sob a expressão gênica (LEWIS et al., 2012).

Em leitões lactentes e recém-desmamados as patologias entéricas, principalmente a diarreia são a fonte mais importante de perdas econômicas no sistema de criação intensivo, geralmente associado à proliferação de estirpes patogênicas de *E coli enterotoxigênica F4 coli* (ALEXA et al., 2014). Atualmente, 30 sorotipos de ETEC aproximadamente são descritos em suínos (MORÉS; MORENO, 2012) para a presença de fatores de virulência, são praticamente por fatores de adesão e por meio de enterotoxinas (FAIRBROTHER; GYLES, 2006; MORÉS; MORENO, 2007). A infecção por *E coli* nem sempre está acompanhada de um quadro de diarreia, como a doença do edema por exemplo, que é uma toxi-infecção, caracterizada pela ocorrência de disfunções neurológicas, desenvolvimento de edemas ou mesmo morte súbita dos animais (MORÉS; MORENO, 2007).

As clostridioses também são comuns nos momentos iniciais dos leitões, principalmente pelos agentes *Clostridium difficile* e *Clostridium perfringens*, responsável pela enterite necrótica (GUARDABASSI et al., 2010). Contudo, também existem outros agentes que podem ocasionar em patologias entéricas, como a coccidiose, causada pelo protozoário *Isospora suis*, com o quadro clínico de diarreia, inapetência e retardo do crescimento, em alguns casos, pode ocasionar ao óbito dos animais (PAIVA, 1996).

Além disso, existem patologias respiratórias nesta fase, como a Rinite atrófica, causada pelo agente *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, a Pneumonia Enzoótica, causada pela bactéria *Mycoplasma hyopneumoniae*, caracterizada por uma broncopneumonia catarral, acompanhada de uma tosse seca e atraso de crescimento (SOBESTIANSKY et al., 1999). Outra patologia respiratória bastante comum é a pleuropneumonia, causadas pelo agente *Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Actinobacillus suis*.

As bactérias também podem ter efeitos septicêmicos, como a meningite, endocardite, artrite e peritonite causadas pelo *Streptococcus suis*. (GUARDABASSI et al., 2010).

3 HIPÓTESES

Diante do exposto, e baseado nos resultados advindos da literatura foram sugeridas as seguintes hipóteses:

1. A administração profilática de ceftiofur no primeiro dia de vida do leitão reduz a ocorrência de manifestações clínicas na maternidade, com posterior aumento na fase de creche.
2. Os leitões tratados com ceftiofur profilaticamente apresentam melhor desempenho durante o aleitamento e na fase de creche.
3. A administração de ceftiofur profilaticamente no primeiro dia de vida do leitão reduz a frequência de dias com escore fecal alterado na maternidade e na creche.
4. Os leitões que receberam o tratamento ceftiforu profilaticamente no primeiro dia de vida eliminam menor quantidade de bactérias totais nas fezes na maternidade com aumento na fase de creche.

4 OBJETIVOS

Com base na literatura apresentada e nas hipóteses formuladas, o experimento foi realizado com os seguintes objetivos:

1. Averiguar se a administração profilática de ceftiofur em dose única, ao primeiro dia de vida do leitão reduz a ocorrência de manifestações clínicas na maternidade e na fase de creche.
2. Constatar os efeitos do tratamento profilático com ceftiofur no desempenho durante o aleitamento (peso e ganho de peso) e na fase de creche (peso, ganho de peso, consumo de ração e conversão alimentar).
3. Verificar se a administração profilática de ceftiofur reduz a frequência de dias com escore fecal alterado na maternidade e na creche.
4. Avaliar os efeitos do ceftiofur administrado profilaticamente nos leitões no primeiro dia de vida sobre a quantidade de bactérias totais eliminadas nas fezes na maternidade e na creche.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 LOCAL E INSTALAÇÕES

O presente estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Suínos (LPS) pertencente ao Núcleo de Pesquisa em Suínos, junto ao Departamento de Nutrição e Produção Animal (VNP), da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Campus de Pirassununga, Universidade de São Paulo.

A unidade de maternidade é composta por três salas com oito celas de parição, totalizando 24. Cada cela de parição é constituída de comedouro individual, bebedouro tipo chupeta, piso parcialmente ripado, metragem de 1,76 m²/matriz e 0,22 m²/leitão, além de escamoteador com resistência elétrica. Os animais permaneceram nesta instalação desde o 107º dia de gestação até o desmame que ocorreu no 21º dia de idade dos leitões. As celas de parição foram isoladas de modo a evitar o contato entre as leitegadas dos distintos tratamentos.

A unidade de creche é composta por três salas com 16 gaiolas suspensas, totalizando 64. As salas possuem forro, cortina envelopada e aquecimento a gás. Cada gaiola é constituída de comedouro semiautomático, bebedouro tipo chupeta, metragem de 0,35m²/animal e piso parcialmente ripado. Os animais pertencentes ao mesmo tratamento foram alojados de um único lado da sala e permaneceram nesta unidade dos 21 até os 63 dias de idade.

5.2 ANIMAIS

5.2.1 Matrizes

Foram utilizadas 16 matrizes híbridas Camborough 23 (Agrocetes PIC[®], Rio Claro, SP) pertencentes ao plantel do LPS-FMVZ-USP, todas permaneceram alojadas no galpão de gestação.

5.2.2 Leitões

O estudo foi iniciado com 174 leitões lactentes, com peso médio e desvio padrão de $1,54 \pm 0,35$ kg, respectivamente. Destes, apenas 156 animais iniciaram a fase de creche, uma vez que os leitões mais leves e os mais pesados foram excluídos, de modo a homogeneizar o peso por gaiola. Sendo assim, os leitões iniciaram o período de creche com um peso médio de desvio padrão de $6,20 \pm 1,32$ kg, respectivamente.

5.3 MANEJO DOS ANIMAIS

5.3.1 Matrizes

As fêmeas foram inseminadas artificialmente seguindo a rotina do Laboratório de Pesquisa em Suínos (LPS-FMVZ-USP) e o diagnóstico de gestação foi realizado no 21º e 35º dia após a inseminação pelo método ultrassonográfico com o auxílio do aparelho scanner 100®, transdutor de 5 MHz (Pie Medical, São Paulo, SP) pela via transcutânea.

O manejo alimentar empregado durante a fase de gestação foi o mesmo para todas as matrizes, sendo a ração fornecida duas vezes ao dia. Nos primeiros 35 dias, as fêmeas foram alimentadas com 1,8 kg de ração, do 36º até 75º dia com 2,5 kg, momento em que houve o ajuste da quantidade de acordo com o escore corporal, e do 76º até 107º dia com 3,2 kg de ração de gestação.

As fêmeas permaneceram alojadas na unidade de gestação, aos 107 dias de gestação, as fêmeas foram transferidas da unidade de gestação para a unidade de maternidade, sendo previamente lavadas. Na última semana de gestação, o manejo alimentar foi mantido semelhante, somente no dia do parto as fêmeas passaram por restrição alimentar. O parto de todas as fêmeas foi induzido pela administração de cloprostenol sódico (Sincrocio®, Ouro Fino, Cravinhos, SP) em dose única, 1 mL (25 mg/100 mL) ao 113º dia de gestação, pela via submucosa vulvar. Um dia após os partos, administrou-se nas fêmeas por via intramuscular uma dose de 1 mL (25 mg/100 mL) de cloprostenol sódico (Sincrocio®, Ouro Fino, Cravinhos, SP).

Após o nascimento dos leitões foi fornecida dieta de lactação para as fêmeas na quantia inicial de 3 kg por dia, com aumento gradativo até o 4º dia de lactação, quando passou a ser fornecida *ad libitum*.

5.3.2 Leitões

Os partos foram assistidos pela equipe do LPS-FMVZ e os leitões receberam os cuidados iniciais, tais como desobstrução das vias aéreas, corte e desinfecção do umbigo com iodo 10% e a umidade do corpo retirada por meio do pó secante VidaSec® (Monheim, Alemanha). Após a realização destes procedimentos, os leitões foram estimulados a ingerir o colostro e numerados com bastão para facilitar o manejo das mamadas.

No dia seguinte aos partos, realizou-se a homogeneização das leitegadas, na tentativa de equalizar o número de leitões por fêmea. Neste momento, os leitões foram identificados por meio de brinco e distribuídos nos tratamentos.

No 4º dia de idade, foi administrado o ferro dextrano (Hertafer®, Hertapecalier, Juatuba, MG), 2 mL (100 mg/mL), pela via intramuscular, na porção cervical do músculo trapézio. No mesmo dia, também foi realizado o manejo de desgaste dos dentes com desbastador Dremel 300® (Lisboa, Portugal) e administração do toltrazuril (Isocox®, Ouro Fino, Cravinhos, SP), 1 mL (50 mg/mL) por via oral.

Aos 14 dias de idade, foram administradas nos leitões, vacina contra *Mycoplasma hyopneumoniae* (Respire One®, Zoetis, São Paulo, SP), dose única de 2 mL, via intramuscular e vacina contra *Lawsonia intracellularis*, (Enterisol®, Boehringer Ingelheim Vetmedica, Itapetininga da Serra, SP), dose única de 2 mL por via oral. Além dessas, aos 21 dias os leitões foram vacinados contra o Circovírus Suíno tipo 2 (Fostera PCV®, Zoetis, Campinas, SP) dose única de 2 mL pela via intramuscular e contra *Streptococcus suis* sorotipo 2 (Porcilis Streptsuis®, MSD Saúde Animal, Cotia, SP), dose única de 2 mL por via intramuscular.

A ração pré-inicial foi fornecida *ad libitum* a partir do 14º até o 35º dias de idade, sendo que a ração inicial I foi do 36º ao 50º dia e a inicial II do 51º até 63º dias de idade.

A remoção das fezes e a limpeza das unidades de maternidade e creche foram realizadas diariamente, por meio de fômites (vassoura, pá, mangueira) separados por sala e tratamento.

5.4 TRATAMENTO EXPERIMENTAL

Após os leitões terem sido homogeneizados, no primeiro dia de idade, as leitegadas foram divididas em dois tratamentos, um grupo denominado ceftiofur (CEF, n=89) e o outro controle (CTR, n=85).

Nos leitões do grupo CEF (EXCEDE[®], 100 mg/ml Zoetis, Campinas, SP) administrou-se ceftiofur na dose de 5mg/kg por via intramuscular (porção cervical do músculo trapézio) e nos animais do grupo controle, solução fisiológica NaCl 0,9% (Sanoclear[®], Sanobiol, Pouso Alegre, MG), sendo considerado o mesmo volume e a mesma via de administração do grupo ceftiofur. A dose administrada para ambos os grupos foi calculada em função do peso vivo individual, sendo que cada animal recebeu apenas uma única dose.

5.5 DESEMPENHO

5.5.1 LEITÕES NA FASE DE MATERNIDADE E CRECHE

Os leitões foram pesados individualmente no 1º, 7º, 14º, 21º, 35º, 49º e 63º dia de idade, por meio da balança eletrônica portátil (Toledo, São Bernardo do Campo, SP) e o ganho de peso médio diário (GPMD) nos intervalos dos 21 aos 35, 36 aos 49 e 50 aos 63 dias de idade, sendo calculado pela diferença entre o peso final e o inicial dividido pelo número de dias e pelo número de animais da gaiola suspensa (n=4).

Já o consumo de ração médio diário foi calculado nos intervalos citados acima por meio da diferença entre a ração fornecida e a sobra dividida pelo número de dias e pelo número de animais na gaiola (n=4). E a conversão alimentar (CA) foi obtida pela divisão entre o consumo de ração médio diário e o ganho de peso médio diário, nos intervalos citados acima.

5.6 AVALIAÇÕES DE ESCORE FECAL

Em ambas as fases, maternidade e creche, duas vezes ao dia as baias foram inspecionadas e as fezes foram classificadas de acordo com o seguinte escore: 1 (normal, fezes sólidas), 2 (pastosa, fezes mais moles que o normal) e 3 (diarreia, fezes líquidas), sendo considerado o maior escore observado por baia. Posteriormente, a frequência de dias por escore fecal foi dividida em normal (escore 1) e alterada (somatória do escore 2 e 3).

Figura 1 - Escore fecal dos leitões fezes normais (1), fezes pastosas (2) e fezes líquidas (3)

Fonte: (FERRIN, 2015)

5.7 OCORRÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nas fases de maternidade e creche, os leitões foram diariamente inspecionados de modo a se verificar a ocorrência de infecções do trato respiratório e digestivo e sistema locomotor.

5.8 QUANTIFICAÇÃO DE BACTÉRIA TOTAL NAS FEZES

As coletas de fezes para a quantificação de bactérias, foram realizadas aos 0, 7, 14, 21, 35, 49 e 63 dia de vida dos leitões. As amostras foram coletadas de maneira asséptica em coletores universais (JPROLAB[®], São José dos Pinhais, PR) previamente identificados.

Para a quantificação das bactérias fecais, 0,2 gramas de fezes foram diluídas em 1,8 mL de PBS (solução tampão fosfato-salino) e agitadas em vórtex por 3 minutos, até a completa homogeneização. Em seguida as amostras foram centrifugadas à força de 100 x g por 3 minutos (LAYCOCK et al., 2012). Após a centrifugação, 500 µL do sobrenadante foram transferidos para tubos criogênicos e fixados em 1.500 µL de formaldeído a 4%. As amostras foram armazenadas em nitrogênio líquido à -196 °C.

Posteriormente, as amostras foram descongeladas a temperatura ambiente e homogeneizadas em vórtex por 3 minutos. Depois 20 µL de amostra foram diluídas em PBS (1.980 µL) e centrifugadas a uma força de 8.000 x g por 10 minutos. O pellet de bactérias foi suspenso em 1.000 µL de PBS e lavado novamente. O pellet de bactérias foi suspenso em 600 µL de solução de Triton X-100 (Sigma-Aldrich®, Saint Louis, Missouri, EUA; 60 µL de Triton X-100 a 2% em 390 µL de PBS). Uma alíquota de 272 µL foi corada com 3 µL do corante fluorescente Yo-Pro 1, Y3603 (Molecular Probes®, Eugene, Oregon, EUA) (7,5 µm) e incubadas por 20 minutos a temperatura ambiente e protegido de luz. Após esse período, foram adicionados 25 µL das *beads* (LAYCOCK et al., 2012). As amostras foram homogeneizadas em vórtex imediatamente antes das análises.

As análises foram realizadas no citômetro de fluxo BD FACSAria I (Becton Dickinson®, San Jose, CA, USA) comandado pelo software BD FACSDiva 6.0 (Becton Dickinson®, San Jose, CA, USA). As células foram excitadas por um laser de argônio de 488 nm. Todas as amostras foram adquiridas com mesma taxa de aquisição, e durante toda a análise as amostras foram homogeneizadas (300 rpm/min). A padronização da contagem bacteriana foi realizada com o auxílio de beads (930 - 1070 *beads*/µL; Ref. 7547053 - Beckman Coulter, Brea, CA, EUA) sendo que a contagem de 500 *beads* determinava o término da análise. A detecção das *beads* foi realizada no tubo fotomultiplicador (PMT) *long pass* 600 nm e *band pass* 610/20 nm, e as bactérias foram detectadas no PMT *long pass* 505 nm e *band pass* 530/30 nm.

As amostras analisadas foram processadas pelo software BD FACSDiva 6.0, sendo identificadas duas populações (Figura 2A) quanto ao tamanho relativo e complexidade interna. Somente as beads com fluorescência positiva no PMT *long pass* 600 nm e *band pass* 610/20 nm foram contadas (Figura 2B) A contagem relativa das bactérias (Figura 2C).

Figura 2 - Gráficos gerados a partir do software FACS Diva 6.1 representando a quantificação de bactérias presentes nas fezes

Fonte: (CAMPOS, 2016)

Legenda: A) Diferenciação das populações por tamanho e granulosidade; B) identificação da população de *beads* por fluorescência; C) identificação da população de bactérias

5.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

No período da maternidade o delineamento foi em blocos casualizados, e a ordem de parto, primíparas e 3º parto, foi considerada o bloco. Na fase da creche, os leitões foram blocados pelo peso, sendo a gaiola suspensa composta por quatro animais.

O levantamento dos dados obtidos do experimento foi analisado sob a prévia verificação da normalidade dos resíduos pelo teste de Shapiro-Wilk (PROC UNIVARIATE). Os dados também foram submetidos à análise de variância (PROC MIXED) por meio do programa SAS (2002), adicionado a medidas repetidas no tempo. As análises para o efeito de tratamento e de tempo foram realizadas por Tukey-Kramer, sendo o nível de significância considerado de 5%.

6 RESULTADOS

Os resultados são apresentados de acordo com as fases do sistema de produção, maternidade e creche, de modo a facilitar a demonstração e compreensão dos mesmos.

6.1 MATERNIDADE

Neste tópico são demonstrados os resultados da administração profilática de ceftiofur no desempenho, no escore fecal, as principais causas de mortalidade e a quantidade de bactérias presentes nas fezes dos leitões até o 21º dia de vida.

6.1.1 Desempenho

O peso dos leitões foi influenciado pelo tratamento aos 21 dias de idade ($P=0,0002$), sendo observado um aumento de 410 gramas no peso dos leitões tratados com ceftiofur em relação ao controle (Tabela 1).

Tabela 1- Valores médios e desvios-padrão do peso (kg) dos leitões na maternidade

	Tratamento	Dias de Idade (d)				Probabilidades		
		1	7	14	21	Tratamento	Tempo	T*T
Peso	CEF (n=89)	1,43±0,35	2,55±0,59	4,43±0,94	6,26±1,32 ^a	0,1848	<,0001	0,0002
	CTR (n=85)	1,41±0,37	2,58±0,66	4,16±1,04	5,85±1,38 ^b			

Fonte: (CAMPOS, 2016)

CEF - Ceftiofur; CTR - Controle; T*T - Interação entre tratamento e tempo.

Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na mesma coluna diferem entre si pelo teste de Tukey-Kramer ($P<0,05$).

Ao se analisar o ganho de peso diário, não foi verificada interação entre tempo e tratamento ($P=0,1636$). Os leitões tratados com ceftiofur apresentaram um ganho 14,28% superior comparado aos leitões controle ($P<,0001$). E como já era esperado, ocorreu aumento

no ganho de peso, independente do tratamento administrado ($P<0,0001$) no decorrer dos dias, (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores e desvios-padrão do ganho de peso diário (GPD), kg/animal/dia dos leitões na maternidade

		Períodos (d)			Média ¹	Probabilidades		
		1-7	8-14	15-21		Tratamento	Tempo	T*T
	CEF (n=89)	0,18±0,09	0,26±0,06	0,27±0,06	0,24±0,08 ^A			
GPD	CTR (n=85)	0,17±0,56	0,23±0,06	0,24±0,07	0,21±0,07 ^B	<,0001	<,0001	0,1636
	Média ²	0,18±0,08 ^b	0,24±0,06 ^a	0,25±0,07 ^a				

Fonte: (CAMPOS, 2016)

Trat - Tratamento; CEF - Ceftiofur; CTR - Controle; T*T - Interação tratamento e tempo

Média¹: médias obtidas por tratamento; Média²: médias obtidas por períodos de vida dos leitões

Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na mesma linha diferem entre si pelo teste de Tukey-Kramer ($P<0,05$)

Médias seguidas de letras maiúsculas diferentes na mesma coluna diferem entre si pelo teste de Tukey-Kramer ($P<0,05$)

6.1.2 Escore fecal

Em relação a frequência de dias com escore fecal normal, não foi averiguada interação entre o tempo e o tratamento ($P=0,3286$), assim como também não foi verificado efeito de tempo ($P=0,5946$) e de tratamento ($P=0,3914$). Vale ressaltar, que os leitões tratados com ceftiofur apresentaram maior frequência deste escore ($P=0,3914$) durante os 21 dias de vida em comparação ao controle (91,67% vs 89,11%, respectivamente) (Tabela 3).

Desta forma, os leitões do tratamento ceftiofur apresentaram uma menor frequência ($P=0,7613$) de dias com fezes alteradas em relação ao grupo controle (10,88% vs 8,33% respectivamente).

Tabela 3 - Valores médios e desvios-padrão da frequência de dias (%) dos escores fecais normal e alterado

		Períodos (d)			Probabilidades		
Tratamento		2-7	8-14	15-21	Tratamento	Tempo	T*T
Normal	CEF (n=8)	87,50±24,67	91,07±15,15	96,43±10,10	0,3914	0,5946	0,3286
(%)	CTR (n=7)	85,71±20,20	89,79±26,99	91,84±16,20			
Alterado	CEF (n=8)	12,50±24,67	8,93±15,15	3,57±10,10	0,7613	0,5067	0,8358
(%)	CTR (n=7)	14,29±20,20	10,20±26,99	8,16±16,20			

Fonte: (CAMPOS, 2016)

CEF - Ceftiofur; CTR - Controle; T*T - Interação tratamento e tempo

Normal – Escore 1; Alterado – Escore 2 e 3

6.1.3 Causas de mortalidade de leitões

A mortalidade dos leitões não foi influenciada pelos tratamentos, sendo que a principal causa de mortalidade foi por inanição, com um aumento de 55% dos animais ceftiofur em comparação aos animais do tratamento controle ($P=0,3306$) seguido pela ocorrência de esmagamento (33%) para o tratamento controle ($P=0,6497$). Já para a artrite observou-se um aumento em 1% nos leitões do grupo controle em relação ao ceftiofur ($P=0,9898$), (Tabela 4).

Tabela 4 - Causas de mortalidade (%) dos leitões

Causas (%)	Tratamento		Probabilidade
	Ceftiofur (n=89)	Controle (n=85)	Tratamento
Inanição	7,86	3,53	0,3306
Esmagado	2,44	3,66	0,6497
Artrite	2,50	2,53	0,9898

Fonte: (CAMPOS, 2016)

6.1.4 Quantificação de bactérias presentes nas fezes

Para a quantidade de bactérias eliminadas nas fezes, não foi observada interação entre o tempo e tratamento ($P=0,4459$), nem efeito de tratamento ($P=0,7469$), sendo apenas averiguado efeito de tempo ($P<,0001$). Até os 14 dias de idade, houve um aumento no número de bactérias presentes nas fezes com posterior redução até o 21 ° dia de idade, independente do tratamento (Tabela 5).

Tabela 5 - Valores médios e Erro Padrão da Média para as bactérias presentes nas fezes (log10/g de fezes)

Trat	Períodos (d)				Probabilidades		
	1	7	14	21	Trat	Tempo	T*T
CEF (n=20)	2,04±0,48	25,76±3,28	25,87±2,78	15,69±2,34			
Bact CTR (n=16)	1,41±0,36	25,85±3,64	32,64±3,53	16,02±3,62	0,7469	<,0001	0,4459
Média ¹	1,77±0,32 ^c	25,81±2,40 ^a	28,71±2,24 ^a	15,41±2,00 ^b			

Fonte: (CAMPOS, 2016)

Bact - Quantidade de bactérias presentes nas fezes (log 10/g de fezes); Trat - Tratamento; CEF - Ceftiofur; CTR - Controle; T*T - Interação tratamento e tempo

Média¹: médias obtidas por períodos de vida dos leitões

Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na mesma diferem entre si pelo teste de Tukey-Kramer (P<0,05)

6.2 CRECHE

Neste tópico estão demonstrados os resultados da administração profilática de ceftiofur no desempenho, no escore fecal e na quantidade de bactérias presentes nas fezes dos leitões do 21 ° até o 63º dia de vida.

6.2.1 Desempenho

Não foi verificada interação entre tempo e tratamento (P=0,0948) no peso dos animais, tampouco efeito de tratamento (P=0,3873), sendo apenas observado o crescimento até o período final (P<,0001), (Tabela 6).

Tabela 6 - Valores médios e desvios-padrão do peso (kg) dos leitões no período de creche

Tratamento	Dias de Idade (d)				Probabilidades		
	21	35	49	63	Tratamento	Tempo	T*T
CEF (n=20)	6,34±1,20	8,74±1,58	16,26±2,44	24,27±2,83			
Peso CTR (n=19)	5,97±1,15	8,61±1,43	15,85±2,07	23,61±2,41	0,3873	<,0001	0,0948
Média ¹	5,80±1,21 ^d	9,27±1,31 ^c	15,25±2,20 ^b	24,71±2,09 ^a			

Trat - Tratamento; CEF - Ceftiofur; CTR - Controle; T*T - Interação tratamento e tempo

Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na mesma linha diferem entre si pelo teste de Tukey-Kramer P<0,05)

Média¹: médias obtidas por períodos de vida dos leitões

De maneira semelhante, os leitões não apresentaram efeito de interação tempo e tratamento (P=0,3470) e de tratamento quando isolado (P=0,5577) para o ganho de peso. Apenas foi verificado que com o decorrer da idade, os leitões tiveram um aumento no ganho de peso (P<,0001) (Tabela 7). Com relação ao consumo de ração, também não foi observado efeito de interação tratamento e tempo (P=0,1323) e de tratamento isoladamente (P=0,5916), sendo apenas apresentado efeito com o passar dos dias (P<0,0001), (Tabela 7).

No caso da conversão alimentar, os animais também não apresentaram efeito de interação tratamento e tempo (P=0,3356) nem para o efeito de tratamento em isolado (P=0,0835), sendo apenas relatado efeito ao longo do tempo (P<0,0001), (Tabela 7).

Tabela 7 - Valores médios e desvios-padrão do Ganho de peso diário (GPD, Kg/animal/dia) do consumo de ração diário (CRD, kg/animal/dia) e da conversão alimentar (CA) dos leitões na creche

Tratamento	Períodos (d)			Probabilidades		
	21-35	36-49	50-63	Tratamento	Tempo	T*T
GPD						
CEF (n=20)	0,17±0,05	0,54±0,07	0,57±0,08			
CTR (n=19)	0,19±0,04	0,52±0,06	0,55±0,06	0,5577	<,0001	0,3470
Média ¹	0,18±0,05 ^c	0,53±0,06 ^b	0,56±0,07 ^a			
CRD						
CEF (n=20)	0,26±0,07	0,73±0,14	1,09±0,13			
CTR (n=19)	0,28±0,06	0,71±0,12	1,07±0,14	0,5916	<,0001	0,1323
Média ¹	0,27±0,06 ^c	0,72±0,13 ^b	1,08±0,13 ^a			
CA						
CEF (n=20)	1,49±0,28	1,37±0,23	1,98±0,22			
CTR (n=19)	1,52±0,18	1,33±0,27	1,97±0,24	0,0835	<,0001	0,3356
Média ¹	1,50±0,23 ^b	1,35±0,25 ^b	1,97±0,23 ^a			

Fonte: (CAMPOS, 2016)

CEF - Ceftiofur; CTR - Controle; T*T - Interação tratamento e tempo

Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na mesma linha ou letras maiúsculas na mesma coluna diferem entre si pelo teste de Tukey-Kramer (P<0,05)

Média¹: médias obtidas por períodos de vida dos leitões

6.2.2 Escore fecal

A frequência de dias com escore fecal normal não foi influenciada pela interação tratamento e tempo ($P=0,2261$), nem efeito de tratamento em separado ($P=0,6195$), contudo apenas foi observado o efeito de tempo ($P<0,0001$), o qual apresentou um aumento na frequência de escore fecal no decorrer dos dias (Tabela 8).

Também não foi relatado efeito de interação tratamento e tempo ($P=0,6485$) para a frequência de dias com fezes alteradas, tampouco para os efeitos de tratamentos quando avaliados isoladamente ($P=0,9175$), sendo apenas observado o efeito de tempo ($P<0,001$). O período dos 21 aos 35 dias de vida dos leitões, foi notada uma maior frequência de dias com fezes alteradas.

Tabela 8 - Valores médios e desvios-padrão da frequência de dias por escore fecal dos leitões na creche

Escore Fecal	Tratamento	Períodos (d)			Probabilidades		
		21-35	36-49	50-63	Tratamento	Tempo	T*T
Normal (%)	CEF (n=20)	90,0 $\pm$ 7,33	98,57 $\pm$ 2,93	99,29 $\pm$ 2,20	0,6195	<,0001	0,2261
	CTR (n=19)	91,48 $\pm$ 9,92	98,81 $\pm$ 2,74	96,87 $\pm$ 7,36			
	Média ¹	90,70 $\pm$ 8,56 ^b	98,68 $\pm$ 2,80 ^a	98,21 $\pm$ 5,23 ^a			
Alterado (%)	CEF (n=20)	10,00 $\pm$ 7,33	1,43 $\pm$ 2,93	0,71 $\pm$ 2,19	0,9175	<,0001	0,6485
	CTR (n=19)	9,82 $\pm$ 11,19	1,19 $\pm$ 2,74	7,14 $\pm$ 11,90			
	Média ¹	9,91 $\pm$ 9,29 ^a	1,31 $\pm$ 2,80 ^c	3,84 $\pm$ 8,95 ^b			

Fonte: (CAMPOS, 2016)

CEF - Ceftiofur; CTR - Controle; T*T - Interação tratamento e tempo

Escore fecal: Normal - considerado apenas o escore 1; Alterado – considerado a os escores 2 e 3, pastosa e líquida

Média¹: médias obtidas por períodos de vida dos leitões

6.2.3 Causas de mortalidade de leitões

No período da creche, dos 21 aos 63 dias de idade, apenas um leitão do grupo tratado com Ceftiofur apresentou um quadro de artrite, este animal foi tratado com anti-inflamatório, não se obtendo efeito satisfatório, dessa forma, o mesmo foi retirado do experimento para receber a terapêutica antimicrobiana adequada. Os demais animais apresentaram outras ocorrências de causas variadas, como traumas, principalmente por pisaduras acidentais.

6.2.4 Quantificação de bactéria totais nas fezes

Para a quantificação de bactérias, não foi observado efeito de interação entre tratamento e tempo ($P=0,7996$) nem de tratamento ($P=0,6833$), também não foi verificado efeito de tempo, embora com uma tendência significativa ($P=0,0062$). Desta forma, a média obtida pelos períodos médios se manteve constante do início da creche, até os 49 dias, com um posterior aumento de 39,47% na contagem bacteriana até os 63 dias de vida dos animais (Tabela 9).

Tabela 9 - Valores médios e Erro Padrão da Média para as bactérias presentes nas fezes ($\log_{10}/g$ de fezes) dos leitões na creche

	Tratamento	Períodos (d)			Probabilidades		
		35	49	63	Tratamento	Tempo	T*T
Bactérias	CEF (n=20)	35,38±3,65	31,13±3,97	57,64±5,92			
	CTR (n=16)	37,60±7,11	37,92±6,47	55,88±7,01	0,6833	0,0062	0,7996
	Média ¹	36,38±3,72 ^b	34,41±3,72 ^b	56,85±4,46 ^a			

Fonte:(CAMPOS, 2016)

Bactérias - Quantidade de bactérias presentes nas fezes ($\log_{10}/g$ de fezes); Trat - Tratamento; CEF - Ceftiofur; CTR - Controle; T*T - Interação tratamento e tempo

Média¹: médias obtidas por períodos de vida dos leitões

Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na mesma linha diferem entre si pelo teste de Tukey-Kramer ($P<0,05$)

7 DISCUSSÃO

7.1. MATERNIDADE

Os antimicrobianos são usados profilaticamente na criação de suínos na fase de maternidade com intuito de evitar a ocorrência de infecções nos períodos iniciais de vida, uma vez que a maioria das infecções que ocorrem neste período decorrem de manejos sanitários inadequados, tais como erros na vacinação das matrizes e leitões, trânsito de pessoas sem controle na maternidade, descuidos na limpeza e desinfecção, além de muitas granjas não respeitarem o vazio sanitário ou reduzirem o período de ocupação mínimo de sete dias dos galpões, o que aumenta a carga bacteriana no ambiente. De acordo com Jørgensen et al. (2007) na Dinamarca diverso suinocultor tem usado profilaticamente o ceftiofur em leitões com um dia de vida para prevenir artrites, meningites, septicemias e diarreias.

Os animais tratados com o ceftiofur apresentaram maior ganho de peso diário ao longo de todo período de aleitamento, o que proporcionou maior peso ao desmame. Inicialmente foram tomadas devidas precauções para evitar uma heterogeneidade dos leitões, o que poderia influenciar os resultados de desempenho.

O maior ganho de peso ao longo de todo o período de maternidade para os animais pertencentes ao grupo tratado com ceftiofur podem indicar que o antimicrobiano tenha selecionado determinadas bactérias em competição com as patogênicas. Esses resultados corroboram com Unno et al. (2015), quando estudando leitões com três semanas de idade, divididos em controle e tratado com antibióticos promotores de crescimento (clortetraciclina, sulfatiazol e penicilina), que encontraram um aumento de ganho de peso nos leitões do grupo tratado, justificando seus resultados pela ocorrência da estabilização da microbiota, com aumento da riqueza de espécies.

A possível ocorrência de uma estabilização da microbiota intestinal pode estar relacionada a uma seleção de bactérias benéficas reduzindo a carga de bactérias patogênicas, como verificado por Brüssow (2015), avaliando o impacto dos antimicrobianos como promotores de crescimento na suinocultura. Esse autor apontou que os animais de produção ao receberem antibióticos promotores de crescimento ganham mais peso em decorrência do impacto causado na microbiota intestinal, principalmente pela inibição de agentes

potencialmente patogênicos, reduzindo metabólitos depressores de crescimento, como o amoníaco.

Uma revisão desenvolvida por Gough et al. (2014), sobre o impacto do uso de antimicrobianos em crianças pré-púberes, de 1 mês até 12 anos de idade, em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, ou seja, com condições precárias de alimentação e sanidade, verificou que as crianças que receberam terapia antimicrobiana, apresentaram um maior crescimento, 0,04cm/mês e ganho de peso médio de 23,8g/mês em relação ao grupo controle, (que não tiveram contato com antimicrobianos). Uma das possíveis causas deste crescimento, seria pelo possível controle de infecções clínicas e subclínicas, e uma possível modulação da microbiota intestinal, principalmente quando foram administrados antimicrobianos de amplo espectro. Os autores afirmam que os antimicrobianos tiveram efeitos em condições precárias, talvez não sendo observado o mesmo efeito em países desenvolvidos.

Com relação ao impacto do uso de antimicrobianos no início da vida, um recente estudo desenvolvido por Saari et al. (2015), avaliou o impacto de antimicrobianos durante os primeiros meses de vida, sobre o peso, ganho de peso e altura em 12.062 crianças finlandesas saudáveis. Por meio de um levantamento de compra dos medicamentos desde o nascimento até os 24 meses de idade, foi possível descobrir que a exposição a antimicrobianos, durante os 6 meses iniciais de vida está associado ao aumento da massa corporal em crianças saudáveis, além de ganho de peso e crescimento linear em altura, aos dois anos de idade.

Os baixos índices de infecção evidenciados neste estudo podem estar relacionados a uma baixa pressão de infecção devido ao controle sanitário dos animais, uma vez que de acordo com Stark (2000) medidas de controle sanitário adequadas promovem redução da carga bacteriana no ambiente, diminuindo a ocorrência de infecções como a diarreia. Em concordância, Moon e Bunn (1993) apontaram que agentes patogênicos no ambiente, tais como a *Escherichia coli*, nos primeiros dias de vidas dos leitões podem causar diarreia, levando a perda de peso e aumento na mortalidade dos animais.

Em uma pesquisa desenvolvida por Berge et al. (2005), com 30 bezerros recebendo antibioticoterapia profilática (sucedâneo de leite contendo neomicina e tetraciclina) observou-se redução na morbidade e aumento no ganho de peso. Esses autores afirmaram que bezerros mantidos em alta pressão de infecção, o uso de antibiótico profilático ou terapêutico faz-se necessário, principalmente contra a *Salmonella*.

A ausência de efeito do ceftiofur para a quantificação bacteriana nas fezes dos leitões pode ter ocorrido pela baixa carga bacteriana do ambiente, além da possibilidade desse

antimicrobiano ter atingido uma pequena porcentagem de espécies bacterianas, mesmo sendo considerado de amplo espectro. Sugere-se que pode ter ocorrido variação da sua eficácia de acordo com a idade dos leitões, uma vez que Langlois et al. (1986) apontaram que o efeito do ceftiofur pode diferir entre os rebanhos suínos em diferentes idades, mesmo em rebanhos que não recebiam antibiótico na forma profilática a 13 anos.

Cavaco et al. (2008) demonstraram efeitos da inoculação de uma estirpe específica para *Escherichia coli* (CTX-M-1) com posterior teste de eficácia para ceftiofur, amoxicilina e cefoquinona, além do grupo controle. Neste estudo foram utilizadas 20 fêmeas suínas com 28 semanas de idade, oriundas de granjas livres de patógenos específicos, não sendo observadas diferenças significativas médias das contagens de coliformes totais entre os tratamentos. De maneira semelhante, em estudo mais recente Costa et al. (2015) buscando avaliar o impacto do ceftiofur sobre a população microbiana intestinal, não encontraram diferença na quantificação bacteriana nas fezes de 24 éguas saudáveis submetidas a administração de ceftiofur pela via intramuscular.

Embora os resultados deste estudo não apontem efeito de tratamentos na quantificação bacteriana nas fezes, outras pesquisas demonstram que a administração de antimicrobianos pela via intramuscular pode atingir o lúmen intestinal e ocasionar efeitos. De acordo com Janczyk et al. (2007) o uso de amoxicilina em dose única pela via intramuscular acarretou redução da comunidade bacteriana nas fezes, apresentando mudanças significativas na microbiota intestinal de leitões recém-nascidos.

Da mesma forma, Ferran et al. (2013) demonstraram alterações da microbiota intestinal com o uso de antimicrobianos administrados por essa via. Já Jensen et al. (2014) avaliaram o impacto do uso profilático ampicilina e gentamicina em leitões prematuros experimentalmente, por meio de cesárea aos 105 dias de gestação e demonstraram que leitões que receberam terapia antimicrobiana logo após o nascimento, foram colonizados mais tardiamente, reduzindo a sua diversidade e a abundância total de espécies microbianas, em relação ao grupo controle. Já pesquisa desenvolvida por Blaser e Falkow (2009), verificaram uma perda de micro-organismos presentes na infância, devido ao uso de antimicrobianos ocasionando futuros problemas de saúde ao hospedeiro.

Durante as primeiras duas semanas de vida dos leitões foi observado um aumento na quantidade de bactérias das fezes de todos os animais. A partir dos 14 dias até os 21 dias de idade, quando ocorreu o desmame, houve um declínio das populações microbianas eliminadas nas fezes, o que pode estar relacionado ao primeiro contato com a ração pré-inicial, uma vez que ela continha o antimicrobiano sulfato de colistina na concentração de 0,1 %. Apesar do

conhecimento da influência deste aditivo sobre a população microbiana, optou-se pela sua utilização, uma vez que o objetivo do estudo foi avaliar o uso profilático de antimicrobianos em uma condição mais próxima possível do manejo adotado pelas granjas comerciais.

A colistina foi utilizada em subdosagens, visando auxiliar o desempenho dos leitões. De acordo com Falagas e Kasiakou (2006) ela possui um efeito bactericida principalmente contra micro-organismos gram-negativos, com atividade rápida, chegando ao pico em 4 horas após a administração. Além disso, WHO (THE WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006) aponta que quando é administrada por via oral a absorção pelo trato gastrointestinal é menor, sendo grande parte excretada nas fezes. Dessa forma, embora alguns animais não tenham ingerido uma quantidade significativa da ração, todos tiveram algum contato com ela, espalhando-a por toda baia, o que pode ter contribuído para a redução bacteriana. Kempf et al. (2013) afirmam que a colistina é usada comumente nas rações iniciais dos leitões com função de promotor de crescimento no período de maternidade e creche.

Outro fator que pode ter influenciado a microbiota intestinal dos leitões é a alteração gradativa dos nutrientes ingeridos, começando pela ingestão do colostro e na sequência o leite materno que tem sua composição alterada ao longo de toda a lactação, sendo que mudanças na dieta podem alterar a microbiota intestinal. Tuchscherer et al. (2000) afirmaram que aos 14 dias de vida dos leitões pode ocorrer uma redução na frequência de mamadas, o que pode influenciar diretamente a composição da microbiota intestinal dos leitões.

A alteração na composição do leite das matrizes foi descrita por Frese et al. (2015) quando afirmaram que durante o período de aleitamentos dos leitões ocorre um aumento gradual da diversidade da microbiota intestinal sem a substituição pela microbiota estabelecida, a medida em que ocorre uma variação na composição do leite durante a maternidade, devido principalmente ao metabolismo bacteriano por carboidratos disponíveis. Bian et al. (2016) demonstraram alterações na composição do leite de porcas aos 14 dias de lactação com diferenciação na microbiota fecal.

7.2 CRECHE

O período de creche é um momento extremamente delicado para o desenvolvimento dos leitões, devido à ausência da mãe, privação imediata do leite, exclusiva alimentação sólida, além da mistura de lotes, o que ocasionará uma nova disputa por hierarquia. Também

ocorre neste período uma mudança de ambiente, onde não há mais acesso ao escamoteador, sendo necessária a adaptação, inclusive da nova microbiota presente nestas novas instalações, dando continuidade assim à colonização nos leitões no período de creche.

Konstantinov et al. (2004) descreveram que após o desmame são observadas alterações gastrointestinais, tanto na estrutura celular quanto na microbiota com um aumento acentuado de enterobactérias. Uma pesquisa desenvolvida por Pajarillo et al. (2014), no qual avaliaram 15 leitões durante os períodos, aos 28 dias (antes do desmame) e aos 42 dias de vida, demonstraram que a microbiota intestinal foi alterada nesse período devido principalmente a alteração na dieta, embora, o estresse ao desmame seja capaz de alterar a microbiota também.

Ao desmame (21 dias), os leitões que receberam o tratamento com ceftiofur, apresentaram uma média de peso de 400 gramas a favor em relação à média do grupo controle, como relatado por Mores et al. (2010), e o peso ao desmame influencia diretamente no ganho de peso diário e na viabilidade destes animais durante a creche, sendo um dos fatores de maior impacto na suinocultura. Contudo, com o decorrer do tempo, esses animais, não conseguiram manter essa diferença, sendo apenas observado efeito crescente ao longo do tempo.

Da mesma forma, que o consumo de ração médio diário não diferiu entre os tratamentos, o mesmo foi verificado por Ke et al. (2014) que avaliaram 150 leitões recém-desmamados com aluminossilicato de sódio, tetraciclina e ração comercial e observaram que o uso de antimicrobianos não interferiu no consumo de ração médio diário.

A conversão alimentar não apresentou alteração entre os tratamentos, o que pode ser favorável, uma vez que o uso profilático do ceftiofur poderia selecionar bactérias na microbiota intestinal, que competissem com os nutrientes, ou mesmo liberando metabólitos, reduzindo o aproveitamento dos nutrientes, prejudicando o crescimento dos animais. Esta ausência de efeito dos antimicrobianos sobre a conversão alimentar, também foi relatada por Cho et al. (2012), ao avaliarem camundongos recém desmamados com diferentes antimicrobianos, como penicilina, vancomicina, clortetraciclina via água em doses subterapêuticas, sendo apenas observada redução de massa magra e aumento de gordura corporal nos animais que receberam antimicrobianos, devido possivelmente a maior colonização do gênero *Firmicutes*, que é capaz de melhorar o aproveitamento de carboidratos estruturais, com o aumento dos ácidos graxos de cadeia curta.

Durante o período de creche, apenas um leitão, do grupo ceftiofur, apresentou artrite. Inicialmente ele recebeu anti-inflamatório, contudo, não obteve resultados satisfatórios, sendo

assim, retirado experimento, para que pudesse receber uma terapêutica antimicrobiana adequada. A baixa ocorrência de infecções durante o período da creche, pode ser decorrente de uma menor pressão de infecção na maternidade. Por mais que as medidas sanitárias de limpeza e higiene apresentam grandes vantagens para o ciclo de produção, Schmidt et al. (2011) demonstraram que com o tempo, essa limpeza, poderia inibir certas bactérias benéficas como as do gênero *Firmicutes*, o que poderia influenciar negativamente no desempenho dos animais, de forma geral.

Quando avaliada a frequência de escore fecal alterado, apenas foi verificado maior ocorrência nos primeiros dias logo após o desmame. Possivelmente, devido a reestruturação do epitélio intestinal, uma vez que o fornecimento de alimentos 100% sólidos acabam influenciando na estrutura intestinal, posteriormente, obteve-se uma redução na frequência (dos 35 aos 49 dias de vida) seguida de um leve aumento de fezes nos últimos 14 dias do estudo.

Da mesma forma, como relatado por Xiao et al. (2014), reduções significativas na altura das vilosidades e a relação da altura das vilosidades e profundidades de criptas foram averiguadas no terceiro e sétimo dia após o desmame, retornando ao normal, aos 35 dias de idade diminuíram, ou seja, o epitélio demorou cerca de 14 dias para se reestruturar, reduzindo assim, a porcentagem de diarreias, como visto no nosso experimento, embora no presente estudo, uma baixa ocorrência de fezes alteradas foi observada.

Essas reduções nas vilosidades intestinais nos primeiros dias de creche podem ser melhor explicadas segundo Bombá et al. (2014), que testaram dietas contendo ácido sórbico e farinha de cevada, em 16 leitões, dos quais, 2 animais de cada tratamento foram abatidos para uma análise histológica ao desmame (28 dias de idade), não sendo identificada lesão patológica até o 5º dia, contudo, após esse período verificou-se 58% de diarreia em todos os animais, independente da dieta fornecida. Deve ser associado a este fato, que uma baixa ingestão de alimentos durante os dias iniciais da creche, poderia levar estes animais a um estado catabólico, reduzindo assim, as vilosidades intestinais.

Isso corrobora com Mach et al. (2015), que avaliaram a microbiota intestinal de 32 leitões, dos 14 aos 70 dias de idade e não detectaram diarreias durante o experimento, da mesma forma em que não identificaram uma diferença na riqueza da microbiota entre os sexos dos leitões da mesma leitegada, por meio da composição microbiana fecal avaliada por 16 S rRNA.

Uma outra questão a ser levantada durante o experimento, seria que o uso profilático de ceftiofur com 1 dia de vida, não teria influência sobre a microbiota intestinal dos leitões ao

desmame, uma vez que logo na primeira semana de vida, o antimicrobiano já teria sido metabolizado por completo. Contudo, segundo Janczyk et al. (2007), comprovaram que uma única dose do antimicrobiano amoxicilina pela via intramuscular, ocasionou alterações na microbiota intestinal dos leitões, persistindo mesmo após a completa metabolização da droga, no caso, até os 39 dias de vida, que foi o período deste experimento.

A quantificação de bactérias presentes nas fezes, da mesma forma que na maternidade, não apresentaram diferença entre os tratamentos. Sendo mantidas constante para todos os animais até os 49 dias de vida, sendo visto um posterior aumento de bactérias até o final do experimento. Possivelmente este aumento é decorrente de uma estabilização da microbiota e junto com o desenvolvimento dos animais, principalmente do trato gastrointestinal, decorrente de uma maior ingestão de alimentos.

Um estudo desenvolvido por Costa et al. (2015), quando avaliaram o impacto do ceftiofur, trimetopin sulfadiazina e penicilina sobre a alteração na microbiota intestinal em 24 éguas sadias, demonstraram que todos estes fármacos ocasionam efeitos na microbiota até cinco dias após a administração. Desta forma, o ceftiofur administrado em nosso experimento, já teria perdido efeito até o período de creche, obtendo assim, os mesmos resultados do que os animais submetidos ao tratamento controle.

Castilho et al. (2014) também não encontraram alteração no número de bactérias quando 32 leitões recém desmamados, com 18 a 22 dias de idade, foram submetidos a três aditivos utilizados na suinocultura, o butirato de sódio a 0,3%, avilamicina 0,04% e extrato de plantas a 0,03%, quando quantificaram a população microbiana ao longo de todo o trato gastrointestinal por PCR.

Da mesma forma, Garcia et al. (2016) quando avaliaram o impacto da microbiota de 30 leitões desmamados aos 14 e 21 dias, em que esses animais foram abatidos um dia antes do desmame, quatro dias, 20 dias e 40 dias após o desmame, não encontraram diferença na contagem de micro-organismos anaeróbios, por meio da técnica de diluição em série. Segundo um estudo de Kim et al. (2011), em experimento com 500 leitões com idade inicial de 70 dias, sem contato algum com antimicrobianos, durante 15 semanas, coletaram as fezes de leitões em intervalos a cada 3 semanas, demonstraram que a microbiota intestinal, ia cada vez mais se convergindo, ou seja, reduzindo a sua heterogeneidade, quando os animais estão sob as mesmas condições ambientais e nutricionais.

8 CONCLUSÕES

Diante do exposto, e baseado nos resultados pode-se concluir:

1. A administração profilática de ceftiofur no primeiro dia de vida do leitão não reduziu a ocorrência de manifestações clínicas na maternidade e na creche.
2. Os leitões tratados com ceftiofur profilaticamente apresenta melhor desempenho durante o aleitamento, mas não na fase de creche.
3. A administração de ceftiofur profilaticamente no primeiro dia de vida do leitão não reduziu a frequência de dias com escore fecal alterado na maternidade e na creche.
4. Os leitões que receberam o tratamento ceftifor profilaticamente no primeiro dia de vida não eliminaram menor quantidade de bactérias totais nas fezes na maternidade e na creche.

REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, F. M.; SEYFARTH, A. M.; EMBORBG, H.; PEDERSEN, K.; HINDRIKSEN, R. S.; BAGER, F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. **Archive of Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, p. 2054-2059, 2001.
- AARESTRUP, M. F.; WEGENER, H. C. The effects of antibiotic usage in food animals on the development of antimicrobial resistance of importance for humans in *Campylobacter* and *Escherichia coli*. **Microbes and Infection**, v. 1, n. 8, p.639–644, 1999.
- ABECIA, L.; BALCELLS, J.; FONDEVILA, M.; BELENGUER, A.; CALLEJA, L. Effect of therapeutic doses of antibiotics in the diet on the digestibility and caecal fermentation in growing rabbits. **Animal Research**, v. 54, n. 4, p. 307–314. 2005.
- ALEXA, P.; STOURAKOVA, K.; HAMRIK, J.; RYCHLIK, I. Gene typing of the colonisation factor K88 (F4) in enterotoxigenic *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic piglets. **Veterinárni Medicína**, v. 46, n. 6, p. 46–49, 2001.
- ALFIERI, A. A.; ALFIERI, A. F.; BARRY, A. Diarreia em suínos. In: ALFIERI, A. F.; BARRY, A. F.; ALFIERI, A. **Tópicos em sanidade e manejo de suínos**. Campinas: Curuca Consciência Ecológica, 2010. p. 165-184.
- ANTONPOULOS, D. A.; HUSE, S. M.; MORRISON, H. G.; SCHMIDT, T. M.; SOGIN, M. L.; YOUNG, V. B. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. **Infection and Immunity**, v. 77, n. 6, p. 2367-2375, 2009.
- ARVOLA, T.; LAIHO, K.; TORKKELI, S.; MYKKÄNEN, H.; SALMINEN, S.; MAUNULA, L.; ISOLAURI, E. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduced antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. **Pediatrics**, v. 104, n. 5, p. 1-4, 1999.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA E EXPORTADORA DE CARNE SUÍNA (ABIPECS). **Relatório ABIPECS 2012/2013**. . São Paulo: ABIPECS 2012-2013. Disponível em: <<http://abpa-br.com.br/files/publicacoes/d58c2a0e028750489d80eae3c7b12a2.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2016
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CRIADORES DE SUÍNOS (ABCS) (Coord.). **Produção de suínos: teoria e prática**. Brasília, DF: Gráfica Qualitá, 2014.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PROTEÍNA ANIMAL (ABPA). **Relatório anual 2016**. Disponível em: <http://abpa-br.com.br/storage/files/versao_final_para_envio_digital_1925a_final_abpa_relatorio_anual_2016_portugues_web1.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2016.

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS CRIADORES DE SUÍNOS (ABCS). **Panorama Setorial da Suinocultura, Dossiê Detalhado do Setor Suíícola**. 2015. <https://issuu.com/revistaabcs/docs/panorama_setorial>. Acesso em: 12 abr. 2016.
- ASTRUP, P.; LARSEN, K. V.; JORSAL, S. E.; LARSEN, L.E. Neonatal Diarrhea in Danish pig farms – a questionnaire among veterinarians. In: IPVS CONGRES, 21., 2010, Vancouver. **Proceedings...** Canadá: British Columbia, 2010. p. 751.
- AVATO, P.; TURSIL, E.; VITALI, C.; MICCOLIS, V.; CANDIDO, V. Allyl sulfide constituents of garlic volatile oil as antimicrobial agents. **Phytomedicine**, v. 7, n. 3, p.239-243, 2000.
- AXELSSON, L.; CHUNG, T. C.; DOBROGOSZ, W. J.; LINDGREN, S. E. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. **Microbial Ecology in Health and Disease**, v. 2, n. 2, p. 131-136, 1989.
- BACKHED, F.; LEY, R. E.; SONNENBURG, J. L.; PETERSON, D. A.; GORDON, J. I. Hostbacterial Mutualism in the human intestine. **Science** v. 307, n. 5717, p. 1915–1920. 2005.
- BAILEY, M.; HAVERSON, K.; INMAN, C.; HARRIS, C.; JONES, P.; CORFIELD, G.; MILLER, B.; STOKES, C. The influence of environment on development of the mucosal immune system. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 108, n. 1, n. 2, p. 189–198, 2005
- BAJAJ, J. S.; HYLEMON, P. B.; YOUNOSSI, Z. The intestinal microbiota and liver disease. **The American Journal of Gastroenterol Supplements**, v. 1, p. 9–14, 2012
- BARCELLOS, D. E. S. N.; MARQUES, B. M. F. P. P.; MORES, T. J.; COELHO, C. F.; BOROWSKI, S. M. Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, p. s151-s155, 2009. Supplement 1.
- BARCELLOS, D. E. S. N.; MARQUES, B. M. F. P.; MORES, T. J.; COELHO, C. F.; BOROWSKI, S. M. Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.37, n. 1, p.151-155, 2009
- BERGE, A. C. B.; LINDEQUE, D. A. M.; SISCHO, W. A Clinical trial evaluating prophylactic and therapeutic antibiotic use on health and performance of preweaned calves. **Journal of Dairy Science**, v. 88, p. 2166-2177, 2005.
- BERTECHINI, A. G.; HOSSAIN, S. M. Efeito da utilização de probiótico sobre o Desempenho de frangos de corte. In: _____. **O Fantástico mundo dos probióticos**. Campinas: BIOTECNAL, 1993. ,p. 1-65.(Manual Técnico).
- BERTRAM, H. C.; KNUDSEN, K. E. B.; SERENA, A.; MALMENDAL, A.; NIELSEN, N. C.; FRETTE, X. C.; ANDERSEN, H. NMR-based metabonomic studies reveal changes in the biochemical profile of plasma and urine from pigs fed high-fibre rye bread. **British Journal of Nutrition**, v. 95, n. 5, p. 955–962, 2006

BERTSCHINGER, H. U.; FAIRBROTHER, J. M. Escherichia coli Infections. In: STRAW, B. E D'ALLAIRE, S.; MENGELING, W. L.; TAYLOR, D. J. (Ed.). **Diseases of Swine**. 8. ed. Ames, Iowa: Iowa State University, 1999. cap. 32, p. 431-457.

BIAN, G.; SHOUGING, M. A.; ZHU, Z.; YOUNG, S. U.; ERWIN, G.; ZOENTENDAL, E. G.; MACKIE, R.; LIU, J.; MU, C.; HUANG, R.; SMIDT, H.; ZHU, W. Age, introduction of solid feed and weaning are more important determinants of gut bacterial succession in piglets than breed and nursing mother as revealed by a reciprocal cross-fostering model. **Environmental Microbiology**, v. 18, n. 5, p. 1566-1577, 2016.

BLASER, M. J.; FALKOW, S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, p. 887-894, 2009.

BLUM, S.; SCHIFFRIN, E. J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? **Current Issues in Intestinal Microbiology**, v. 4, p. 53-60, 2003

BOMBA, L.; MINUTI, A.; MOISÁ, S. J.; TREVISI, E.; EUFEMI, E.; LIZIER, M.; CHEGDANI, F.; LUCCHINI, F.; RZEPUS, M.; PRANDINI, A.; ROSSI, F.; MAZZA, R.; BERTONI, G.; LOOR, J. J.; AJMONE-MARSAN, P. Gut response induced by weaning in piglet features marked changes in immune and inflammatory response. **Functional & Integrative Genomics**, v. 14, p. 657-671, 2014.

BOVERA, F.; MARONO, S.; MEO, C. D.; PICCOLO, G.; IANNACCONE, F.; NIZZA, A. Effect of mannanoligosaccharides supplementation on caecal microbial activity of rabbits. **Animal**, v. 4, n. 9, p. 1522-1527, 2010

BROLL, S.; KIETZMANN, M.; BETTIN, U.; KREIENBROCK, L. Zum Einsatz von Futtermittelsarzneimitteln in der Tierhaltung in Schleswig-Holstein. **Tierärztl. Praxis**, v. 30, p. 357-361, 2002.

BRÜSSOW, H. Growth promotion and gut microbiota: insights from antibiotic use. **Environmental Microbiology**, v. 17, n. 7, p. 2216-2227, 2015.

BTK (Bundestierärztekammer), ArgeVET (Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten), Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln. **Deutsches Tierärzteblatt**, v. 48, p. 1-12, 2000. Supplement, 11.

BURCH, D. G. S. Controlling diarrhoea in growing pigs the grey scour syndrome. **Pig Journal**, v. 45, p. 131- 149, 2000.

BUTLER, J. E.; SINKORA, M. The isolator piglet: a model for studying the development of adaptive immunity. **Immunologic Research**, v. 39, n. 1, p. 33-51, 2007

CALLENS, B.; PERSOONS, D.; MAES, D.; LAANEN, M.; POSTMA, M.; BOYEN, F.; HAESBROUCK, F.; BUTAYE, P.; CATRY, B.; DEWULF, J. Prophylactic and

metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 106, p. 53–62, 2012.

CAPORASO, J. G.; LAUBER, C. L.; COSTELLO, E. K.; BERG-LYONS, D.; GONZALEZ, A.; STOMBAUGH, J.; KNIGHTS, D.; GAJER, P.; RAVEL, J.; FIERER, N.; GORDON, J. I.; KNIGHT, R. Moving pictures of the human microbiome. **Genome Biology**, v. 12, n. 5, p. 1-8, 2011.

CASEWELL, M.; FRIIS, C.; MARCO, E.; MCMULLIN, P.; PHILLIPS, I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, n. 2, p. 159–161, 2003.

CASTILLO, M.; MARTÍN-ORÚ, S. M.; ROCA, M.; MANZANILLA, E. G.; BADIOLA, I.; PEREZ, J. F.; GASA J. The response of gastrointestinal microbiota to avilamycin, butyrate, and plant extracts in early-weaned pigs. **American Society of Animal Science**, v. 84, p. 2725-2734, 2014.

CAVACO, L. M.; ABATIH, E.; AARESTRUP, F. M.; GUARDABASSI L. Selection and persistence of TX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cefquinome. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 52, p. 3612–3616, 2008.

CEBRA, J. J.; PERIWAL, S. B.; LEE, G.; LEE, F.; SHROFF, K. E. Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): the roles of enteric bacteria and viruses. **Developmental Immunology**, v. 6, n. 1. 2, p. 13–18, 1998.

CHEON, D. S.; CHAE, C. Outbreak of diarrhea associated with *Enterococcus durans* in piglets. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 8, p. 123–124, 1996.

CHO, I.; YAMANISHI, S.; COX, L.; METHÉ, B. A.; ZAVADIL, J.; LI, K.; GAO, Z.; MAHANA, D.; RAJU, K.; TEITLER, I.; LI, H.; ALEKSEVENKO, A. V.; BLASER, M. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. **Nature**, v. 488, p. 621–626, 2012.

CLARK, M.; REY, J. A.; WHALEN, K.; FINKEL, R. **Farmacologia ilustrada**. 1. ed. São Paulo, Brasil, Artmed, 2013.

COLLIGNON P.; POWERS, J. H.; CHILLER, T. M.; AIDARA-KANE, A.; AARESTRUP F. M. World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: a critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. **Clinical Infection Diseases**, v. 49, p. 132–141, 2009.

COLLINS, J. E.; BERGELAND, M. E.; MEYERS, L. L.; Exfoliating colitis associated with enterotoxigenic *bacteroides fragilis* in a piglet. **Journal Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 1, n. 4, p. 349-351, 1989.

COSTA, M. C.; STÄMPFLI, H. R.; ARROYO, L. G.; ALLEN-VERCOE, E.; GOMES, R. G.; WEESE, J. Changes in the equine fecal microbiota associated with the use of systemic antimicrobial drugs. **BMC Veterinary Research**, v. 11, p. 1-12, 2015.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, p. 701–712, 2012.

DANIEL, T. M. Selman Abraham Waksman and the discovery of streptomycin. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 9, n. 2, p. 120–122, 2005.

DANMAP 2012: use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Denmark: Statens Serum Institut, 2012. p. 1600-2032.

DE LA COCHETIÈRE, M. F.; DURAND, T.; LALANDE, V.; PETIT, J. C.; POTEL, G.; BEAUGERIE, L. Effect of antibiotic therapy on human fecal microbiota and the relation to the development of *Clostridium difficile*. **Microbial Ecology**, v. 5, p. 395–402, 2008.

DEWEY, C. E.; WITTUM, T. E.; HURD, S.; DARGATZ, D. A.; HILL, G. W. Herd- and litter-level factors associated with the incidence of diarrhea morbidity and mortality in piglets 1 to 3 days of age. **Swine Health Production**, v. 3, n. 3, p. 99–104, 1995.

EUROPEAN COMMISSION. Regulation 1831/2003/EC of the European Parliament and of the council on additives for use in animal nutrition. **Jornal Oficial da Comunidade Europeia**, 18 Oct. 2003, v. 46, L268, p. 29.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Revised ESVAC reflection paper on collecting data on consumption of antimicrobial agents per animal species, on technical units of measurement and indicators for reporting consumption of antimicrobial agents in animals**. London: United Kingdom, 2013. (EMA/286416/2012-Rev.2013).

EUROPEAN SURVEILLANCE OF VETERINARY ANTIMICROBIAL CONSUMPTION (ESVAC). **Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011**. [S.l.]: ESVAC, 2013. (EMA/236501/2013).

EVERARD, A.; LAZAREVIC, V.; GAIA, N.; JOHANSSON, M.; STAHLMAN, M.; BACKHED, F.; DELZENNE, N. M.; SCHRENZEL, J.; FRANÇOIS, P.; CANI, P. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. **The ISME Journal, Multidisciplinary Journal of Microbial Ecology**, v. 8, p. 2116–2130, 2014.

FAIRBROTHER, J. M.; GYLES, C. L. Post-weaning *Escherichia coli* diarrhea and Edema disease. In: STRAW, B. E.; ZIMMERMAN, J. J.; D'ALLAIRA, S.; TAYLOR, D. J. (Ed.). (Ed.). **Diseases of swine**. 9. ed. Ames, Iowa: Blackwell Publishing, 2006. p. 649-662.

FALAGAS, M. E.; KASIAKOU, S. K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. **Clinical Infection Diseases**, v. 40, p. 1333–1341, 2006.

FERRAN A. A.; BIBBAL, D.; PELLET, T.; LAURENTIE, M.; GICQUEL-BRUNEAU, M.; SANDERS, P.; SCHNEIDER M.; TOUTAIN, P. L.; BOUSQUET-MELOU, A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the effects of parenteral administration of a fluoroquinolone on the intestinal microbiota: comparison of bactericidal activity at the gut versus the systemic level in a pig model. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 42, n. 4, p. 429-435, 2013.

FLINT, H. J.; LOUIS, P.; SCOTT, K. P.; DUNCAN, S. H. Commensal bacteria in health and disease. In: BROGDEN, K. A.; MINION, F. C.; CORNICK, N.; STANTON, T. B.; ZHANG, Q.; NOLAN, L. K.; WANNEMUEHLER, M. J. (Ed.). **Virulence mechanisms of bacterial pathogens**. Washington, DC, USA: ASM Press, 2007. p. 101–115.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO). **Live animals**. 2013. Disponível em: < <http://faostat3.fao.org/browse/Q/QA/E>>. Acesso em: 12 abr. 2016.

FRAHER, M. H.; O'TOOLE, P. W.; QUIGLEY, E. M. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, p. 312–322, 2012.

FRANKLIN, M. A.; MATHEW, A. G.; VICKERS, J. R.; CLIFT, R. A. Characterization of microbial populations and volatile fatty acid concentrations in the jejunum, ileum, and cecum of pigs weaned at 17 vs. 24 days of age. **Journal of Animal Science**, v. 80, p. 2904–2910, 2002.

FRESE, S. A.; PARKER, K.; CALVERT, C. C.; MILS, D. A. Diet shapes the gut microbiome of pigs during nursing and weaning. **Microbiome**, v. 28, n. 3, p. 1-10, 2015.

FULLER, R. Probiotics in man and animals: a review. **Journal of Applied Bacteriology**, v. 66, p. 365-378, 1989.

GARCIA, G. R.; DOGI, C. A.; ASHWORTH, G. E.; BERARDO, D.; GODOY, G.; CAVAGLIERI, R.; MORENO, A.; LEBLANC, C. R.; GRECO, C. Effect of breast feeding time on physiological, immunological and microbial parameters of weaned piglets in an intensive breeding farm. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 176, p. 44-9, 2016. Doi: 10.1016/j.vetimm.2016.02.009.

GASKINS, H. R.; COLLIER, C. T.; ANDERSON, D. B. Antibiotics as growth promotants: Mode of action. **Animal Biotechnology**, v. 13, p. 29–42, 2002.

GOODYEAR, K. **Sales of antimicrobial products authorised for use as veterinary medicines, antiprotozoals, antifungals, growth promoters and coccidiostats, in the UK in 2004**. Surrey, UK: Report of VMD; Veterinary Medicine Directorate, 2004.

GOUGH, E. K.; MOODIE, E. E.; PRENDERGAST, J. A.; JOHNSON, S. M. A.; HUMPHREY, J. H.; STOLZFUS, R. J.; WALKER, A. S.; TREHAN, I. T.; GIBB, D. M.; GOTO, R.; TAHAN, S.; MORAIS, M. B.; MANGES, A. R. The impact of antibiotics on growth in children in low and middle-income countries: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. **British Medical Journal**, v. 348, p. 1-13, 2014.

GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. **Guia de antimicrobianos em medicina veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 22-27.

GUARNER, F.; MALAGELADA, J. R. Gut flora in health and disease. **The Lancet**, v. 361, p. 512–9, 2008.

HAMPSON, D. J. Post-weaning *E. coli* diarrhea in pigs. In: GYLES, C. L. (Ed.). ***E. coli in domestic animals and humans***. London: CABI, 1994. p. 171-192.

HE, Q.; KONG, X.; WU, G.; REN, P.; TANG, HR, HAO, F.; HUANG, R.; LI, T.; TAN, B.; LI, P.; TANG, Z.; YIN, Y.; WU, Y.; LESS, S. Metabolomic analysis of the response of growing pigs to dietary l-arginine supplementation. **Amino Acids**, v. 37, p. 199–208, 2009.

HERPIN, P.; DIVIDICH, J. L.; BERTHON, D.; HULIN, J. C. Assessment of thermoregulatory and postprandial thermogenesis over the first 24 hours after birth in pigs. **Experimental Physiology**, v. 79, n. 6, p. 1011–1019, 1994.

HICKS, L.; TAYLOR, T.; HUNKLER, R. U. S. outpatient antibiotic prescribing, 2010. **The New England the Journal of Medicine**, v. 368 p. 1461–1462, 2013.

HOPWOOD, D. E.; HAMPSON, D. J. Interactions between the intestinal microflora, diet and diarrhoea, and their influences on the piglet health in the immediate postweaning period. In: PLUSKE, J. R.; DIVIDICH, J. L.; VERSTEGEN, M. W. A. (Ed.). **Weaning the pig**. Wageningen, the Netherlands: Wageningen Academic Publishers, 2003. p. 199–219.

HUH, S. Y.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; ZERA, C. A.; EDWARDS, J. W. R. ; OKEN, E.; WEISS, S. T.; GILLMAN, M. W. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. **Archives Disease Child**, v. 97, p. 610–616, 2012.

HUTTNER, B.; SAMORE, M. Outpatient antibiotic use in the United States: time to “get smarter”. **Clinical Infection Disease**, v. 53, p. 640–643, 2011.

JACOBSON, M.; GERTH LÖFSTEDT, M.; HOLMGREN, N.; LUNDEHEIM, N.; FELLSTRÖM, C. The prevalences of *Brachyspira* spp. and *Lawsonia intracellularis* in Swedish piglet producing herds and wild boar population. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 52, n. 9, p. 386-391, 2005.

JANCZYK, P.; PIEPER, R.; SOUFFRANT, W. B.; BIMCZOK, D.; ROTHKÖTTER, H. J.; SMIDT, H. Parenteral long-acting amoxicillin reduces intestinal bacterial community

diversity in piglets even 5 weeks after the administration. **International Society for Microbial Ecology ISME**, v. 1, p. 180–183, 2007.

JENSEN, L. B. Differences in the occurrence of two base pair variants of Tn1546 from vancomycin-resistant enterococci from humans, pigs, and poultry. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 42, p. 2463–2464, 1998.

JENSEN, M. L.; THYMAN, T.; CILIEBORG, M. S.; LYKKE, M.; MØLBAK, L.; JENSEN, B. B.; SCHMIDT, M.; KELLY, D.; MULDER, I.; BURRIN, D. G.; SANGILD, P. T. Antibiotics modulate intestinal immunity and prevent necrotizing enterocolitis in preterm neonatal piglets. **American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 306, p. 59-71, 2014

JOHNSON, C. L.; VERSALOVIC, J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. **Pediatrics**, v. 129, p. 950–960, 2012.

JOHNSON-HENRY, K. C.; HAGEN, K. E.; GORDONPOUR, M.; TOMPKINS, T. A.; SHERMAN, P. M. Surface-layer protein extracts from *Lactobacillus helveticus* inhibit enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 adhesion to epithelial cells. **Cellular Microbiology**, v. 9, p. 356–367, 2007.

JORGENSEN, C. J.; CAVACO, H. HASMAN, L. M.; EMBORG, H. D.; GUARDABASSI, L. Occurrence of CTX-M-1-producing *Escherichia coli* in pigs treated with ceftiofur. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, p. 1040–1042, 2007.

KATOULI, M.; LUND, A.; WALLGREN, P.; KUHN, I.; SODERLIND, O.; MOLLBY, R. Metabolic fingerprinting and fermentative capacity of the intestinal flora of pigs during pre- and post-weaning periods. **Journal of Applied Microbiology**, v. 83, p. 147–154, 1997.

KE, Y. L.; JIAO, L. F.; SONG, Z. H.; XIAO, K.; LAI, T. M.; LU, J. J.; HU, C. H. Effects of cetylpyridinium-montmorillonite, as alternative to antibiotic, on the growth performance, intestinal microflora and mucosal architecture of weaned pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 198, p. 257–262, 2014.

KEMPF, I.; FLEURY, M. A.; DRIDER, D.; BRUNEAU, M.; SANDERS, P.; CHAUVIN, C.; MADEC, J. Y.; JOUY, E. What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 42, n. 5, p. 379-383, 2013.

KENWORTHY, R.; CRABB, W. E. The intestinal flora of young pigs, with reference to early Weaning, *Escherichia coli* and scours. **Journal of Comparative Pathology Therapy**, v. 73, p. 215–228, 1963.

KIM, H. B.; BOREWICZ, K.; WHITE, B. A.; SINGER, R. S.; SREEVATSAN, S.; TU, Z. J.; ISAACSON, R. Longitudinal investigation of the age-related bacterial diversity in the feces of commercial pigs. **Veterinary Microbiology**, v. 153, p. 124-133, 2011.

- KIRJAVAINEN, P. V.; GIBSON, G. R. Healthy gut microflora and allergy: factors influencing development of the microbiota. **Annals of Medicine**, v. 31, p. 288–292, 1999.
- KOENIG, J. E.; SPOR, A.; SCALFONE, N.; FRICKER, A. D.; STOMBAUGH, J.; KNIGHT, R.; KNIGHT, R.; ANGENET, L.; LEY, R. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, p. 4578–4585, 2011.
- KONGSTED, H.; JONACH, B.; HAUGEGAARD, S.; ANGEN, O.; JORSAL, S. E.; KOKOTOVIC, B.; LARSEN, L. E.; WITH, A.; JENSEN, T. K.; NIELSEN, J. P. Microbiological, pathological and histological findings in four Danish pig herds affected by a new neonatal diarrhoea syndrome. **BMC Veterinary Research**, v. 9, p. 206, 2013.
- KONGSTED, H.; STEGE, H.; TOFT, N.; NIELSEN, J. P. The effect of New Neonatal Porcine Diarrhoea Syndrome (NNPDS) on average daily gain and mortality in 4 Danish pig herds. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 90, p. 1–7, 2014.
- KONSTANTINOV, S. R.; AWATI, A. A.; WILLIAMS, B. A.; MILLER, B. G.; JONES, P.; STOJES, C. R.; AKKERMANS, A. D. L.; SMIDT, H.; DE VOS, W. M. Post-natal development of the porcine microbiota composition and activities. **Environmental Microbiology**, v. 8, p. 1191–1199, 2006.
- KONSTANTINOV, S. R.; AWATI, A.; SMIDT, H.; WILLIAMS, B. A.; AKKERMANS, A. D. L.; DE VOS, W. M. Specific response of a novel and abundant *Lactobacillus amylovorus*-like phylotype to dietary prebiotics in the ileum and colon of weaning piglets. **Applied Environmental Microbiology**, v. 70, p. 3821–3830, 2004.
- KOREN, O.; SPOR, A.; FELIN, J.; FÅK, F.; STOMBAUGH, J.; TREMAROLI, V.; BEHRE, C. J.; KNIGHT, R.; FAGERBERG, B.; LEY, R. E.; BÄCKHED, F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. **Proceedings of National Academy of Sciences on the United States of America**, v. 108, p. 4592–4598, 2011.
- KORSRUD, G. O.; SALISBURY, C. D.; RHODES, C. S.; PAPICH, M. G.; YATES, W. D.; BULMER, W. S.; MACNEIL, J. D.; LANDRY, D. A.; LAMBERT, G.; YONG, M. S.; RITTERS, L. Depletion of penicillin G residues in tissues, plasma and injection sites of market pigs injected intramuscularly with procaine penicillin **Food Contaminants and Residue Analysis**, v. 15, p. 421–426, 1998.
- KRISHNAN, S.; RAMAKRISHNA, B. S. Butyrate and glucose metabolism in isolated colonocytes in the developing rat colon. **Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition**, v. 26, p. 432–436, 1998.
- LÄHTEINEN, T.; MALINEN, E.; KOORT, J. M.; MERTANIEMI-HANNUS, U.; HANKIMO, T.; KARIKOSKI, N.; PAKKANEN, S.; LAINE, H.; SILLANPÄÄ, H.; SÖDERHOLM, H.; PALVA, A. Probiotic properties of *Lactobacillus* isolates originating from porcine intestine and feces. **Anaerobe**, v. 16, p. 293–300, 2010.

LANGLEY-EVANS, S. C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. **Journal of Human Nutrition and Diet**, v. 28, p. 1–14, 2015.

LANGOIS, B. E., K. A.; DAWSON, G. L.; CROMWELL, T. S. Stahy Antibiotic resistance in pigs following a 13-year ban. **Journal of Animal Science**, v. 62, p. 18–32, 1986.

LARSEN, F. H.; JORGENSEN, H.; ENGELSEN, S. B.; LAERKE HN. Metabolic profiling of lymph from pigs fed with betaglucan by high-resolution H-1 NMR spectroscopy. **Livestock Animal Science**, v. 133, p. 38–41, 2010.

LAYCOCK, G.; SAIT, L.; INMAN, C.; LEWIS, M.; SMIDT, H.; DIEMEN, P. V.; JORGENSEN, F.; STEVENS, M.; BAILEY, M. A defined intestinal colonization microbiota for gnotobiotic pigs. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 149, p. 216–224, 2012.

LEVY, S. B. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in the intestinal flora of farm inhabitants. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 137, p. 689–690, 1978.

LEWIS, M.; INMAN, C. F.; PATEL, D.; SCHMIDT, B.; MULDER, I.; MILLER, B.; GILL, B. P.; PLUSKE, J.; KELLY, D.; STOKES, C. R.; BAILEY, M. Experimental evidence that early-life farm environment influences regulation of immune responses **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 23, p. 265–269, 2012.

LEY, R. E.; HAMADY, M.; LOZUPONE, C.; TURNBAUGH, P. J.; RAMEY, R. R.; BIRCHER, J. S.; SCHLEGL, M.; TUCKERS, T. A.; SCHRENZEL, M. D.; KNIGHT, R.; GORDON, J. Evolution of mammals and their gut microbes. **Science**, v. 320, p. 1647–1651, 2008.

LI, M.; GEHRING, R.; TELL, L.; BAYNES, R.; HUANG, Q.; RIVIERE, E. Interspecies Mixed-Effect Pharmacokinetic Modeling of Penicillin G in Cattle and Swine. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, p. 4495–4503, 2014.

LIPSITCH, M.; SINGER, R. S.; LEVIN, B. R. Antibiotics in agriculture: when is it time to close the barn door? **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, p. 5752–5754, 2002.

MACH, N.; BERRI, M.; ESTELLÉ, J.; LEVENEZ, F.; LEMONIER, G.; DENIS, C.; LEPLAT, J.; CHEVALEYRE, C.; BILLON, Y.; DORÉ, J.; ROGEL-GAILLARD, C.; LEPAGE, P. Early-life establishment of the swine gut microbiome and impact on host phenotypes. **Environmental Microbiology Reports**, v. 7, n. 3, p. 554–569, 2015.

MACINNES, J. I.; DESROSIERS, R. Agents of the “suis-ide diseases” of swine: *Actinobacillus suis*, *Haemophilus parasuis*, and *Streptococcus suis*. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 63, p. 83–89, 1999.

MAKINO, H.; KUSHIRO, A.; ISHIKAWA, E.; KUBOTA, H.; GAWAD, A.; SAKAI T.; MARTIN, R.; BEN-AMOR, K.; KNOL, J.; OISHI, K.; TANAKA, R. Mother to infant

transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. 1-10, 2013.

MARTÍNEZ, J. L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. **Science**, v. 321, p. 365-367, 2008.

MATHEW, A. G.; SUTON, A. L.; SCHEIDT, A. B.; PATTERSON, J. A.; KELLY, D. T.; MEYERHOLTZ, K. A. Effect of galactan on selected microbial populations and pH and volatile fatty acids in the ileum of the weanling pig. **Journal of Animal Science**, v. 71, n. 6, p. 1503-1509, 1993.

MCORIST, S.; GEBHART, C. J. Porcine proliferative enteropathies. In: STRAW, B. E.; D'ALLAIRE, S.; MENGELING, W. L.; TAYLOR, D. J. (Ed.). **Diseases of swine**. 8. ed. Iowa: Iowa State Press, 1999. cap. 38, p. 521-534.

MENÉNDEZ GONZÁLEZ, S.; STEINER, A.; GASSNER, B.; REGULA, G. Antimicrobial use in Swiss dairy farms: quantification and evaluation of data quality. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 95, p. 50-63, 2010.

MOON, H. W.; BUNN, T. O. Vaccines for preventing enterotoxigenic *Escherichia coli* infections in farm animals. **Vaccine**, v. 11, n. 2, p. 213-220, 1993.

MORENO, M. A. Survey of quantitative antimicrobial consumption in two different pig-finishing systems. **Veterinary Record**, v. 171, n. 13, p. 1-8, 2012.

MORÉS, N.; MORENO, A. M. Colibacilose da terceira semana. In: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. (Ed.). **Doenças dos suínos**. 2. ed. Goiânia: Cânone Editorial, 2012. p. 115-116.

MORÉS, N.; MORENO, A. M. Doença do edema. In: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. (Ed.). **Doenças dos suínos**. Goiânia: Cânone Editorial, 2007. p. 94-98.

MORÉS, N.; MORENO, A. M. Síndrome da diarreia pós-desmame. In: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. (Ed.). **Doenças dos suínos**. Goiânia: Cânone Editorial, 2007. p. 203-205.

MORÉS, N.; SOBESTIANSKY, J.; CIACCI, J. R.; AMARAL, A. L. do; BARIONI JUNIOR, W. **Fatores de risco na maternidade associados a diarreia, mortalidade e baixo desempenho dos leitões**. Concórdia: EMBRAPA - CNPSA, 1991. 4 p. (EMBRAPA - CNPSA. Comunicado Técnico, 178).

MORÉS, T. J.; GONÇALVES, M. A. D.; SOUZA, R. F.; SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. Influência das doenças no ganho de peso dos leitões na fase de Aleitamento. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 38, n. 1, p. 159-169, 2010.

MULDER, I. E.; SCHMIDT, B.; LEWIS, M.; DELDAY, M.; STOKES, C. R.; BAILEY, M.; RUSTAM, I. A.; GILL, B. P.; PLUSKE, R. J.; MAYER, C. D.; KELLY, D. Restriction

microbial exposure in early life negates the immune benefits associated with gut colonization in environments of high microbial diversity. **Polis One**, v. 6, p. 1-10, 2011.

MULDER, I. E.; SCHMIDT, B.; STOKES, C. R.; LEWIS, M.; BAILEY, M.; AMINOV, R. I.; PROSSER, J. I.; GILL, B. P.; PLUSKE, J. R.; MAYER, C. D.; MUSK, C. C.; KELLY, D. Environmentally-acquired bacteria influence microbial diversity and natural innate immune responses at gut surfaces. **BMC Biology**, v. 7, p. 1-20, 2009.

NAGANAWA, R.; IWATA, N.; ISHIKAWA, K.; FUKUDA, H.; FUJINO, T.; SUZUKI, A. Inhibition of microbial growth by ajoene, a sulfur-containing compound derived from garlic. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 62, p. 4238-4242, 1996.

NAGY, B.; FEKETE, P. Z. Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) in farm animals. **Veterinary Research**, v. 30, p. 259-284, 1999.

NGUYEN, T. V.; YUAN, L.; AZEVEDO, M. S. P.; JEONG, K.-I.; GONZALEZ, A.-M.; SAIF, L. J. Transfer of maternal cytokines to suckling piglets: in vivo and in vitro models with implications for immunomodulation of neonatal immunity. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 117, p. 236–248, 2007.

NIEWOLD, T. A. **Intestinal genomics for evaluation of alternatives for AGP, current situation and perspectives. Where Do We Go from Here?** Wageningen, The Netherlands: Wageningen Academic Publishers, 2006. p. 361-368.

NIEWOLD, T. A. The Nonantibiotic anti-Inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. **Poultry Science**, v. 86, p. 605–609, 2007.

PABST, R.; GEIST, M.; ROTHKÖTTER, H. J.; FRITZ, F. J. Postnatal development and lymphocyte production of jejunal and ileal Peyer's patches in normal and gnotobiotic pigs. **Immunology**, v. 64 p. 539–544, 1988.

PAIVA, D. P. Isosporose suína. **Periódico técnico-informativo elaborado pela EMBRAPA–CNPSA**, n. 8, p. 1-6, 1996.

PAJARILLO, E. A. B.; CHAE, J.; BALOLONG, M.; KIM, H. B.; KANG, D. Assessment of fecal bacterial diversity among healthy piglets during the weaning transition. **The Journal of General and Applied Microbiology**, v. 60, p. 140-146, 2014.

PEARCE, G. P. Epidemiology of enteric diseases in growerfinisher pigs: a postal survey of pig producers in England. **Veterinary Record**, v.27, n. 144, p. 338-342, 1999.

PENDERS, J.; THIJS, C.; VINK, C.; STELMA, F. F.; SNIJDERS, B.; KUMMELING, I.; VAN DEN BRANDT, P. A.; STOBBERINGH, E. E. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. **Pediatrics**, v. 118, p. 511-521, 2006.

- PERSOONS, D.; DEWULF, J.; SMET, A.; HERMAN, L.; HEYNDRICKX, M.; MARTEL, A.; CATRY, B.; BUTAYE, P.; HAESBROUCK, F. Antimicrobial use in Belgian broiler production. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 105, p. 320–325, 2012.
- PIEPER, R.; JANCZYK, P.; ZEYNER, A.; SMIDT, H.; GUIARD, V.; SOUFFRANT, W. B. Ecophysiology of the developing total bacterial and lactobacillus communities in the terminal small intestine of weaning piglets. **Microbial Ecology**, v. 56, p. 474–483, 2008.
- PLUSKE, J. R.; HAMPSON, D. J.; WILLIAMS, I. H. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig: a review. **Livestock Production Science**, v. 51, p. 215–236, 1997.
- PUTAALA, H.; BARRANGOU, R.; LEYER, G. J.; OUWEHAND, A. C.; HANSEN, E. B.; ROMERO, D. A.; RAUTONEN, N. Analysis of the human intestinal epithelial cell transcriptional response to *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium lactis* and *Escherichia coli*. **Beneficial Microbes**, v. 1, p. 283–295, 2010.
- ROGERS, D. G.; ANDERSEN, A. A. **Diseases of swine**. 9. ed. Iowa: Iowa State Press, 2000. v. 12, p. 233-239.
- ROTHKOTTER, H. J.; ULBRICH, H.; PABST, R. The postnatal-development of gut lamina propria lymphocytes - number, proliferation, and Tcell and B-cell subsets in conventional and germ-free pigs. **Pediatric Research**, v. 29, p. 237–42, 1991.
- ROY, M.; GIBSON, G. R. **Probiotics and prebiotics**: microbial in menu. [1999]. Disponível em: < <http://www.babelfish.altavista.com/cgi-bm> >. Acesso em: 12 abr. 2016.
- SAARI, A.; VIRTÄ, L. J.; SANILAMPI, U.; DUNKEL, L.; SAXEN, H. Antibiotic Exposure in Infancy and Risk of Being Overweight in the First 24 Months of Life. **Pediatrics**, v. 135, n. 5, p. 618-626, 2015.
- SÁEZ, L. X.; CASTREJÓN, W. M.; CASTAÑO, S. O.; MORÓS, A. Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 19, p. 200-206, 2000.
- SCHMIDT, B.; MULDER, I. E.; MUSK, C. C.; AMINOV, R. I.; LEWIS, M.; STOKES, C. R.; BAILEY, M.; PROSSER, J. I.; GILL, B. P.; PLUSKE, J.; KELLY, D. Establishment of normal gut microbiota is compromised under excessive hygiene conditions. **PLoS One**, v. 6, n. 12, p. 1-10, 2011.
- SCHMIDT, C. S.; ALAVI, M.; CARDINALE, M.; MULLER, H.; BERG, C. *Stenotrophomonas rhizophila* DSM14405T promotes plant growth probably by altering fungal communities in the rhizosphere. **Biology and Fertility of Soils**, v. 48, n. 8, p. 947-960, 2012.

SCHWARTZ, K. J. Salmonellosis. In: STRAW, B. E.; D'ALLAIRE, S.; MENGELING, W. L.; TAYLOR, D. J. (Ed.). **Diseases of swine**. 8. ed. Iowa: Iowa State Press, 1999. cap. 39, p. 535-551.

SCHWARZ, E.; SAALMÜLLER, A.; GERNER, W.; CLAUS, R. Intraepithelial but not Lamina propria lymphocytes in the porcine gut are affected by dexamethasone treatment. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 105, p. 125-139, 2005.

SCHWARZ, S.; KEHRENBURG, C.; WALSH, T. R. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. Int. **Journal of Antimicrob Agents**, v. 17, p. 431-437, 2001.

SIMPSON, J. M.; MCCRACKEN, V. J.; GASKINS, H. R.; MACKIE, R. I. Denaturing gradient gel electrophoresis analysis of 16S Ribosomal DNA amplicons to monitor changes in fecal bacterial populations of weaning pigs after introduction of *Lactobacillus reuteri* strain MM53. **Applied Environmental Microbiology**, v. 66, p. 4705-4714, 2000.

SJAASTAD, O. V.; SAND, O.; HOVE, K. **Physiology of domestic animals**. 2. ed. Oslo, Noruega: Scandinavian Veterinary Press, 2012. p. 743-757.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D.; **Doenças dos suínos**. Goiânia: Cânone Editorial, 2007. p. 683-717.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D.; MORES, N.; CARVALHO, L. F.; OLIVEIRA, S. de. Pneumonia enzoótica. In: _____. **Clínica e patologia suína**. 2. ed. Goiânia, Goiás: O Autor, 1999. p. 358-362.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J. **Medicamentos em animais de produção**. São Paulo: Roca, 2014. p. 1-516.

SPOR, A.; KOREN, O.; LEY, R. unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, p. 279-290, 2011.

STARK, K. Epidemiological investigation of the influence of environmental risk factors on respiratory diseases in swine- a literature review. **The Veterinary Journal**, v. 159, p. 37-56, 2000.

TANNOCK, G. W.; FULLER, R.; SMITH, S. L.; HALL, M. A. Plasmid profiling of members of the family Enterobacteriaceae, lactobacilli, and bifidobacteria from mother to infant. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 28, p. 1225-1228, 1990

THOMPSON, C. L.; WANG, B.; HOLMES, A. J. The immediate environment during postnatal development has long-term impact on gut community structure in pigs. **The ISME Journal**, v. 2, p. 739-748, 2008.

TORREMORELL, M.; PIJOAN, C.; DEE, S. Experimental exposure of young pigs using a pathogenic strain of *Streptococcus suis* serotype 2 and evaluation of this method for disease prevention. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 63, p. 269-275, 1999.

TRAUFFLER, M.; OBRITZHAUSER, W.; RAITH, J.; FUCHS, K.; KÖFER, J. The use of the “Highest Priority Critically Important Antimicrobials” in 75 Austrian pig farms – Evaluation of on-farm drug application data. **Berl Münch Tierärztl Wochenschr**, v. 127, p. 375-383, 2014.

TUCHSCHERER, M.; PUPPE, A.; TUCHSCHERER, T.; TEMANN, U. Early identification of neonates at risk: traits of newborn piglets. With respect to survival. **Theriogenology**, v. 54, p. 371-388, 2000.

TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; MAHOWALD, M. A.; MAGRINI, V.; MARDIS, E. R.; GORDON, J. I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, p. 1027–1031, 2006.

UNGEMACH, F. R. Figures on quantities of antibacterial used for different purposes in the EU countries and interpretation. **Acta Veterinaria Scandinavica Supplement**, v. 93, p. 89-103, 2000.

UNGEMACH, F. R.; MULLER-BAHRDT, D.; ABRAHAM, G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. **International Journal Medical Microbiologist: IJMM**, v. 296, p.33–38, 2006. Supplement, 41.

UNNO, T.; KIM, J.; GUEVARRA, R. B.; NGUYEN, S. G. Effects of antibiotic growth promoter and characterization of ecological succession in swine gut microbiota. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 25, n. 4, p. 431-438, 2015.

VAN KESSEL, A.; SHIRKEY, T. W.; SIGGERS, R. H.; DREW, M. D.; LAARVELD, B. Commensal bacteria and intestinal development. Studies using gnotobiotic pigs. In: TUCKER, L. A.; TAYLOR-PICKARD, J. A. (Ed.). **Interfacing immunity, gut health and performance**. Nottingham, UK: Nottingham University Press, 2000.

VICKERS, M. H. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. **Nutrients**, v. 6, p. 2165–2178, 2014.

WEN, L.; LEY, R. E.; VOLCHKOV, P. Y.; STRANGES, P. B.; AVANESYAN, L.; STONEBRAKER, A. C.; CHANGYUN, H.; SUSAN, W. F.; GREGORY, L. S.; JEFFREY A. B.; JEFFREY I. G.; ALEXANDER V. C. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. **Nature**, v. 455, p. 1109–1113, 2008.

WESTROM, B. R.; SVENDSEN, J.; OHLSSON, B. G.; TAGESSON, C.; KARLSSON, B. W. Intestinal transmission of macromolecules in the neonatal pig. Influence of age of piglet and molecular weight of markers. **Biology of the Neonate**, v. 46, p. 20-26, 1984.

WINICK, M.; NOBLE, A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. **Journal of Nutrition**, v. 89, p. 300–307, 1966.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Critically important antimicrobials for human medicine**. 3rd ed. rev. Geneva: World Health Organization, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food**. Geneva: World Health Organization, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food**. Prepared by the Sixty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 2012. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16207e/s16207e.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food**. Geneva: WHO, 2006. v. 57, p. 3–30. (WHO Food Additives Series, 75).

XIAO, K.; SONG, Z. H.; JIAO, L. F.; KE, Y. L.; HU, C. H. Developmental changes of TGF- β 1 and Smads signaling pathway in intestinal adaption of weaned pigs. **PLoS ONE**, v. 9, p. 1–7, 2014.

ZUANON, J. A. S.; FONSECA, J. B.; ROSTAGNO, H. S.; SILVA, M. A. Efeito de promotores de crescimento sobre o desenvolvimento de frangos de corte. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 27, p. 999–1005, 1998.