



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO PRELIMINAR DE AVALIAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS E
BIOSSEGURANÇA EM EXPLORAÇÕES DE SUÍNOS EM PORTUGAL

Sofia Rego Raposo

CONSTITUIÇÃO DO JURI:

Doutor Fernando Jorge Silvano Boinas
Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira
Mestre Telmo Renato Landeiro Pina Nunes

ORIENTADOR

Mestre Telmo Renato Landeiro Pina Nunes

2018
LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO PRELIMINAR DE AVALIAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS E
BIOSSEGURANÇA EM EXPLORAÇÕES DE SUINOS EM PORTUGAL

Sofia Rego Raposo

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JURI:

Doutor Fernando Jorge Silvano Boinas
Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira
Mestre Telmo Renato Landeiro Pina Nunes

ORIENTADOR

Mestre Telmo Renato Landeiro Pina Nunes

2018
LISBOA

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador Dr. Telmo Pina Nunes, por toda a paciência, disponibilidade e partilha de conhecimentos, sem os quais este documento não seria possível.

Também um agradecimento ao Dr. Alvaro Cardoso, à Dra. Isabel Cunha, à Dra. Sofia Cabral e ao Sr. Francisco Costa, por reconhecerem a importância deste trabalho, pela disponibilidade de me receberem e por todos os conhecimentos partilhados.

Um grande obrigado aos meus pais e às minhas irmãs, por sempre acreditarem em mim, por nunca me deixarem desistir dos meus sonhos e por me darem todo o apoio do mundo.

Ao Ivo, que sempre acreditou que chegaria ao fim desta jornada com sucesso, mesmo quando eu não acreditava. À família Silva, por me terem recebido de braços abertos quando precisei.

Às minhas amigas, Tânia Reis, Joana Correia, Maria Beatriz Araújo, Verónica Pires e Patrícia Pinheiro, que não só me acompanharam e animaram neste percurso, como as levo no coração para fora da faculdade.

Ao meu colega de estágio Francisco Costa, pela companhia, apoio e paciência para comigo nos meses que partilhamos.

À família Gomes, por todo o carinho e amizade demonstrado.

Agradeço ainda ao Dr. Fragoso de Almeida pela disponibilidade demonstrada sem a qual este trabalho teria uma dificuldade acrescida.

Um muito obrigado a todos os que me acompanharam neste percurso de sete anos, sem os quais a realização deste sonho seria impossível.

Resumo

Estudo Preliminar de Avaliação de Utilização de Antibióticos e Biossegurança em Explorações de Suínos em Portugal

As resistências a antibióticos são uma preocupação crescente em Saúde Pública. A utilização de antimicrobianos na produção animal tem sido apontada como uma das causas para o aumento das antibiorresistências, havendo que encontrar modos de produção alternativos com uma utilização mais reduzida de antibióticos. A biossegurança surge como ferramenta auxiliar na redução da utilização de antibióticos. Neste trabalho, foram avaliados os níveis de biossegurança, indicadores produtivos e consumos anuais de antimicrobianos de sete explorações de suínos. A pontuação de biossegurança total variou entre 61% e 89%, com a biossegurança externa a variar entre 63% e 93% e a biossegurança interna entre 56% e 84%. O consumo de antibiótico variou entre 0,99 e 390,46 número de Dose Diária Animal Definida por 100 porcas reprodutoras (nADD/100P). O alimento medicamentoso foi o modo de administração mais utilizado, representando 98,54% das substâncias ativas adquiridas. Verificou-se que as explorações com maiores níveis de biossegurança são aquelas que apresentam um número de tratamentos mais elevado. É necessário um estudo mais aprofundado, para verificar as causas desta inconsistência com a literatura. Não se verificou uma relação entre o consumo de antibiótico e os índices produtivos, à exceção da taxa de aborto. O consumo de antibiótico também variou conforme o modo de administração e a localização da exploração.

Palavras Chave: nADD, Antibioresistência, Biossegurança, Antibiótico, Suíno

Abstract

Preliminary Study of Antibiotic Use and Biossecurity Evaluation in Pig Farms in Portugal

Resistance to antibiotics is a growing concern in Public Health. The use of antimicrobials in animal production has been pointed out as one of the causes for the increase of antibiotic resistance, and alternative production methods have to be found with a reduced use of antibiotics. Biossecurity appears as an auxiliary tool in reducing the use of antibiotics. This work evaluated the levels of biossecurity, production indicators and annual consumption of antimicrobials from seven pig farms. The total biossecurity score varied between 61% and 89%, with external biossecurity varying between 63% and 93% and internal biossecurity between 56% and 84%. Antibiotic consumption ranged from 0.99 to 390.46 number of Defined Daily Dose for animals for every 100 sows (nADD/100P). The medicated feed was the more frequent method of administration, accounting for 98.54% of acquired active ingredients. It has been found that farms with higher levels of biossecurity also have a higher number of treatments. Further study is needed to verify the causes of this inconsistency with the literature. There was no relationship between antibiotic consumption and productive indexes, with the exception of the abortion rate. Antibiotic consumption also varied according to the route of administration and the location of the farm.

Key Words: nADD, Antibiotic, Biossecurity, Antimicrobial Resistance, Pig

Índice

1. Relatório de Estágio.....	1
2. Introdução.....	2
3. Papel da produção animal	4
3.1 Antibioterapia em Suínos	6
4. Utilização de antibióticos na produção animal na Europa	7
4.1 Caso da Dinamarca	10
4.2 Caso de Portugal	11
5. Resistência a antimicrobianos em bactérias de origem animal	12
5.1 Campylobacter spp.	12
5.2 Salmonella spp.	14
5.3 Staphylococcus spp.	16
5.4 Escherichia coli.....	18
5.5 Enterococcus spp.	20
6. Alternativas aos Antimicrobianos	21
6.1 Uso Responsável.....	23
6.2 Biossegurança	24
6.3 Pré e Próbióticos.....	25
6.4 Enzimas.....	28
6.5 Imunomoduladores	28
6.6 Bacteriófagos e Bacteriocinas.....	29
6.7 Ácidos orgânicos.....	31
6.8 Outros suplementos alimentares.....	32
6.8.1 Minerais	32
6.8.2 Vitaminas.....	32
6.8.3 Ácidos aminados.....	32
6.8.4 Carnitina	32
6.8.5 Carbohidratos	32
6.8.6 Plantas medicinais e especiarias	33
6.9 Formação.....	34
6.10 Legislação.....	35
7. Quantificação da utilização de antimicrobianos nas explorações	36
7.1 Indicadores de Consumo de Antimicrobianos	36
7.1.1 Indicador Primário.....	37
7.1.2 Indicadores Secundários.....	37
7.2 Sistema "Anatomical Therapeutic Chemical".....	38
7.3 Dose Diária Animal Definida e Dose Diária Animal Utilizada.....	39
8. Objetivos.....	41
9. Materiais e Métodos.....	41
9.1 Avaliação de Índices Produtivos.....	42
9.2 Biossegurança	42
9.3 Quantificação da utilização de antimicrobianos.....	43
10. Resultados e Discussão.....	44
10.1 Caracterização das Explorações e Índices Produtivos	44
10.2 Biossegurança	45
10.3. Substância ativa adquirida	47
10.4. Consumo de Antibiótico	50
10.5. Relação entre consumo de Antibiótico e Biossegurança	50
10.6. Relação entre consumo de Antibiótico e os Índices Produtivos.....	53
10.7. Consumo de Antibiótico por modo de administração.....	54
10.8. Consumo de Antibiótico por Região	55
10.9. Consumo de Antibiótico de Importância Crítica.....	56
11. Conclusão.....	59

12. Bibliografia	60
13. Anexos	71
13.1 Anexo 1 - Ficha de Caracterização de Exploração	71
13.2. Anexo 2 - Questionário de Biossegurança	72
13.3. Anexo 3 - Exemplo de Resultado de Biocheck Pig 2.	83

Índice de Tabelas

Tabela 1. Antibióticos encontrados no solo e água (adaptado de Kemper, 2008)	6
Tabela 2. Efeitos positivos de próbióticos em leitões (Doyle, 2001)	27
Tabela 3. Componentes da Biossegurança Interna e Externa segundo o Biocheck Pig	42
Tabela 4. Escala utilizada para avaliação da correlação de Spearman (Mukaka, 2012)	44
Tabela 5. Caracterização das Explorações e Índices Produtivos	45
Tabela 6. nADD/100P por exploração em 2017	50
Tabela 7. Correlação de Spearman e valor-p entre o nADD/100P e as diversas variáveis	51
Tabela 8. Variação do nADD/100P por região e via de administração	55
Tabela 9. nADD/100P por classe de antibiótico de importância crítica adquiridos por exploração	56

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Venda de agentes antimicrobianos por classe, em percentagem do total de vendas para espécies de produção, em mg/PCU, em 2015 (EMA, 2017)	9
Gráfico 2. Vendas de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, fluoroquinolonas e polimixinas, em mg/PCU, entre 2010 e 2015 em Portugal (EMA, 2017)	12
Gráfico 3. Frequência de distribuição de isolados de <i>Campylobacter</i> em seres humanos completamente susceptíveis ou resistentes a um até quatro classes de antimicrobianos em 2015 (EFSA & ECDC, 2017)	14
Gráfico 4. Frequência de distribuição de isolados de <i>Salmonella</i> spp. em carcaças de suínos de engorda completamente susceptíveis ou resistentes a um até nove classes de antimicrobianos em 2015 (EFSA & ECDC, 2017)	15
Gráfico 5. Frequência de distribuição de isolados de <i>E. coli</i> em suínos de engorda completamente susceptíveis ou resistentes a um até nove classes de antimicrobianos em 2015 (EFSA & ECDC, 2017)	19
Gráfico 6. Pontuação de Biossegurança por exploração e valores médios de Portugal, obtido através do Biocheck Pig 2.1	46
Gráfico 7. Quantidade (em Kg) de substâncias ativas de antibiótico adquirida por exploração em 2017	48
Gráfico 8. Quantidade (em Kg) das principais cinco substâncias ativas adquiridas pelas explorações em 2017	49
Gráfico 9. Gráficos de dispersão entre as diferentes variáveis.	52
Gráfico 10. nADD/100P por via de administração para cada exploração	54
Gráfico 11. nADD/100P para administração individual e através da água de bebida	55

Abreviaturas

ADD - Defined Daily Dose for animals (Dose Diária Animal Definida)

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AMEG - Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group

BSAC - British Society for Antimicrobial Chemotherapy

CA-SFM - Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

CVMP - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Comité dos Medicamentos de Uso Veterinário)

DANMAP - Programa Integrado Dinamarquês de Monitorização e Pesquisa de Resistência a Antimicrobianos

DCDvet - Defined Course Dose for animals (Dose Animal Definida por Tratamento)

DDDvet - Defined Daily Dose for animals (Dose Diária Animal Definida)

DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DIN - Deutsches Institut für Normung e.V.

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control (Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças)

EFSA - European Food Safety Authority (Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos)

EM - Estado Membro

EMA - European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)

EPhMRA - European Pharmaceutical Market Research Association (Associação de Pesquisa do Mercado Farmacêutico Europeu)

ESBL - Escherichia coli produtora de β -lactamases

ESVAC - European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption

ETEC - Escherichia coli enterotoxinogénica

UE - União Europeia

EUA - Estados Unidos da América

FT - Frequência de Tratamento

FWD-Net - European Food- and Waterborne Diseases and Zoonoses Network (Sistema de Vigilância das Zoonoses e das Doenças Transmitidas pelos Alimentos)

g - Grama

GMD - Ganho Médio Diário

IC - Índice de Conversão

IT - Incidência de Tratamento

kg - Quilograma

LAB - Bactérias Produtoras de β -lactamases

MIC - Concentração Mínima Inibitória

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

nADD - número de ADD

nADD/100P - nADD por 100 porcas reprodutoras

nPDD - número de PDD

nUDD - número de UDD

OIE - Organização Mundial da Saúde Animal

PCU - Unidade de Correção Populacional

PDD - Prescribed Daily Dose (Dose Diária Prescrita)

PIB - Produto Interno Bruto

ppm - Parte por milhão

PV - Peso Vivo

RCMV - Resumo das Características do Medicamento

Sistema ATC - Sistema de classificação Anatômico, Terapêutico, Químico

Sistema ATCvet - Sistema de classificação Anatômico, Terapêutico, Químico Veterinário

SNFV - Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária

SPF - Specific Pathogen Free (Livre de Patogénico Específico)

STEC - *Escherichia coli* produtora de toxina shiga

t - tonelada

TSA - Teste de Susceptibilidade de Antimicrobianos

UDD - Used Daily Dose (Dose Diária Utilizada)

VRE - *Enterococcus* Resistente à vancomicina

WHO - World Health Organization (Organização Mundial de Saúde)

1. Relatório de Estágio

O estágio curricular com a duração de 500 horas foi realizado em uma exploração intensiva de suínos de ciclo completo fechado, com cerca de 240 porcas reprodutoras, que trabalha em mangas de três semanas.

O estágio teve como objetivo a familiarização com o manejo diário dos animais nas diferentes fases de produção, a realização e aplicação do plano sanitário, a identificação e aplicação de medidas de biossegurança, o manejo reprodutivo e o manejo alimentar. As tarefas propostas foram realizadas sob supervisão do médico veterinário responsável e do encarregado da exploração.

Na reprodução foi realizada a detecção deaios, recolha e avaliação de sémen, inseminação artificial, diagnóstico de gestação com recurso a ecógrafo, identificação de novas porcas reprodutoras após um diagnóstico de gestação positivo, vacinação e desparasitação de porcas e limpeza e desinfecção das instalações. Na maternidade foi feita a sincronização de partos, auxílio ao parto quando necessário, prestação de cuidados neonatais (secagem dos leitões, corte de caudas, aplicação da tatuagem, administração de ferro e antibiótico), vacinação das porcas e limpeza e desinfecção das instalações. Na recria foi feita a transição alimentar, vacinação de leitões, avaliação de densidade animal, identificação de animais de menor desenvolvimento e limpeza e desinfecção das instalações. Na engorda foi feita a identificação de potenciais porcas reprodutoras, a seleção de animais que reuniam as condições (nomeadamente idade e peso) para abate, avaliação de densidade animal, identificação de problemas de claudicações, caudas mordidas, orelhas mordidas, hérnias umbilicais e escrotais e limpeza e desinfecção das instalações.

A realização deste estágio foi de extrema importância, uma vez que permitiu a aplicação de conhecimentos teóricos adquiridos nas aulas, especialmente a nível de manejo sanitário, manejo reprodutivo e de medidas de biossegurança.

2. Introdução

Até 2050, prevê-se que as antibiorresistências sejam a causa de morte prematura de cerca de 300 milhões de pessoas, com uma perda de até 100 bilhões de Dólares Americanos (116 bilhões de Euros) para a economia global, com uma redução do Produto Interno Bruto (PIB) mundial de 2% a 3,5%, sendo a redução do PIB mundial de 0,5% para 2020 e de 1,4% para 2030 (O'Neill, 2014).

A resistência antimicrobiana é antiga e resulta da interação de muitos organismos com o seu meio-ambiente. A maioria dos compostos antimicrobianos são moléculas produzidas naturalmente por bactérias, o que levou a que as bactérias co-residentes desenvolvessem mecanismos que anulassem os efeitos destes compostos. Mas sendo estes organismos considerados intrinsecamente resistentes, a questão foca-se na resistência adquirida a um composto antimicrobiano por uma população considerada previamente susceptível a este (Munita & Arias, 2016).

A maleabilidade genética permite à bactéria responder e adaptar-se ao seu meio ambiente, incluindo à presença de moléculas antimicrobianas que põem em causa a sua sobrevivência. As principais estratégias de defesa são a mutação de genes e a aquisição de ADN estranho contendo genes de resistência (Giedraitienė, Vitkauskienė, Naginienė, & Pavilionis, 2011; Munita & Arias, 2016).

É importante salientar que o conceito de resistência/suscetibilidade a determinado antibiótico na prática clínica é um fenómeno complexo. O estabelecimento de limites de suscetibilidade recorre a estudos de atividade *in vitro* de antibióticos com uma amostra bacteriana, aos quais se associam alguns parâmetros farmacológicos. Assim, a avaliação da suscetibilidade no tratamento de bactérias antibiorresistentes pode variar de acordo com o caso apresentado e a disponibilidade de opções de tratamento (Munita & Arias, 2016).

Existem diversos testes *in vitro* aprovados para a avaliação da susceptibilidade de antimicrobianos (TSA), como difusão em disco, E-teste, diluição em agar e micro ou macrodiluição em caldo. Os testes devem ser feitos de acordo com os procedimentos internacionalmente aceites, como os publicados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), pelo *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC), pelo *Deutsches Institut für Normung e.V.* (DIN) e pelo *Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie* (CA-SFM). O CLSI destaca-se por apresentar procedimentos distintos para usar em microbiologia humana e veterinária (Schwarz et al., 2010). O documento padrão atual para testar a susceptibilidade de antimicrobianos de bactérias isoladas de animais do CLSI é o VET01-A4. Estas regras não são opcionais, são regras estritas que devem ser aplicadas para a existência de boas práticas no

laboratório (CLSI, 2013; Schwarz et al., 2010). Os TSA procuram categorizar os isolados bacterianos a um antimicrobiano testado como "susceptível", "intermédio" e "resistente", com base na Concentração Inibitória Mínima (MIC) ou do diâmetro obtido. Podem ser considerados limites clínicos (determinar que agente antimicrobiano é mais provável de conduzir a uma terapêutica com sucesso) ou valores epidemiológicos (quando não existe contexto clínico) (Schwarz et al., 2010).

Não existe uma definição universalmente aceita de "multirresistência", podendo este conceito ser utilizado de forma inadequada. Por norma, é considerada uma "multirresistência" quando um teste de suscetibilidade fenotípica é realizado e se verifica resistência a três ou mais classes de antimicrobianos ou quando os testes de suscetibilidade fenotípica são complementados com análises moleculares e se verifica a presença de genes de resistência (Schwarz et al., 2010).

Apesar da necessidade de novos antimicrobianos, existe um reduzido interesse na descoberta e introdução de novas moléculas por parte das companhias farmacêuticas. Introduzir um novo fármaco no mercado pode custar 800 milhões de dólares americanos e levar no mínimo 10 anos. As companhias farmacêuticas têm de suportar os custos de investigação dos medicamentos que não chegam ao mercado e ainda considerar os possíveis efeitos adversos que surgem após a aprovação de introdução no mercado. Existe um desinteresse no desenvolvimento de antimicrobianos, uma vez que a principal preocupação atual está no tratamento de doenças crónicas. A maioria dos antibióticos são administrados entre 5 a 14 dias e depois são descontinuados, ao contrario dos medicamentos para doenças crónicas. Pretende-se que os anti-infecciosos eliminem rapidamente a necessidade do seu uso. Além disso, novas descobertas levam a que estes sejam utilizados como última alternativa, numa tentativa de diminuir a emergência de resistências. Ou seja, como os antibióticos funcionam bem e depressa, apresentam um retorno de investimento baixo para os fabricantes (Conly & Johnston, 2005).

A indústria agropecuária e os seus parceiros apresentam preocupações quanto às restrições que podem ser aplicadas sobre o uso terapêutico de antibióticos na Produção Animal. A implementação de restrições pode levar a uma diminuição de incentivos para desenvolvimento de novos fármacos, diminuição da eficiência de produção, aumentos na profilaxia e terapêutica, aumento da incidência de doenças infecciosas em animais e/ou limitações na capacidade de médicos veterinários e produtores prevenirem e tratarem doenças. É possível que também se verifique pouca ou nenhuma alteração na saúde animal ou eficiência de produção (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

3. Papel da produção animal

Ao contrario da prescrição de antibióticos para animais de companhia, que normalmente surge para tratamento de uma patologia, na produção animal estes são utilizados (1) para o tratamento de animais doentes, (2) para tratamento metafilático de um grupo de animais (abrangendo animais doentes e saudáveis do mesmo grupo) e (3) para o tratamento profilático de um grupo de animais saudáveis em risco (Lhermie, Gröhn, & Raboisson, 2017).

A seleção de bactérias resistentes, sejam estes agentes comensais ou patogénicos zoonóticos representa um risco para a saúde pública, uma vez que podem ser transferidos para o Homem pela cadeia alimentar, via direta ou indireta (Singer et al., 2003).

Existem três vias através das quais o uso de antibióticos em animais se manifesta como um risco para a saúde humana: (1) bactérias antibiorresistentes patogénicas para o Homem são seleccionadas no animal, ocorre contaminação da cadeia alimentar (no matadouro ou durante a preparação/confeção do alimento), o alimento é ingerido e a bactéria é causa de uma infeção que requer tratamento antibiótico, que se encontra comprometido; (2) bactérias antibiorresistentes não patogénicas para o Homem são seleccionadas no animal, o género alimentício é contaminado e ingerido e ocorre transferência da resistência para outras bactérias presentes no trato gastro intestinal do ser humano; (3) os produtos animais contêm resíduos de antimicrobianos ocorrendo seleção de bactérias antibiorresistentes no consumidor do alimento (Landers, Cohen, Wittum, & Larson, 2012; Piddock, 1996).

Existem ainda alguns efeitos indiretos do uso de antibióticos em animais de produção, como (1) a dispersão de bactérias resistentes durante o transporte de animais, (2) elementos genéticos móveis (plasmídeos por exemplo) provenientes de bactérias resistentes de origem animal incorporadas em bactérias patogénicas passíveis de causar infeções no Homem no meio ambiente, (3) resíduos animais contendo bactérias resistente são utilizados como fertilizante levando à contaminação dos abastecimentos de água, e à alteração da flora humana por consumo, e (4) os animais de companhia contactam com alimentos (ração, comida húmida) que contêm bactérias com resistência a antibióticos levando à colonização e infeção animal e humana (Landers et al., 2012).

Os funcionários dos matadouros e explorações, os médicos veterinários e outros indivíduos em contacto próximo com os trabalhadores (familiares por exemplo) estão em risco de ser colonizados ou infetados com bactérias resistentes, através do contacto com animais ou pessoas infetadas ou colonizadas. Apesar desta transmissão limitada não se apresentar como uma ameaça direta para a saúde pública, a colonização ou infeção ocupacional apresenta-se como

uma forma de entrada de genes de resistência na comunidade e ambiente hospitalar, podendo transmitir-se a outros agentes (Marshall & Levy, 2011).

Existem poucos mecanismos que inativam os antibióticos (Levy, 1997). Estes incluem β -lactamases, acetilase para o cloranfemicol, esterases para os macrólidos e enzimas inativadoras de aminoglicosídeos. Todos os outros mecanismos deixam o fármaco ativo, pelo que quando são excretados pelo indivíduo ou por animais (para as águas residuais ou para o solo) continuam a exercer uma pressão de seleção (Levy, 2002). Isto resulta num período pós terapêutico de seleção no meio ambiente por parte do antibiótico (Levy, 2001). Nesta fase o antibiótico encontra-se em concentrações subterapêuticas, ideal para a seleção de resistências. Este fator sugere que pode não ser o período de tratamento (em que se verificam elevadas concentrações de antibiótico) o responsável pela presente emergência de resistências, mas o período pós tratamento em que o antibiótico se encontra diluído no meio ambiente durante tempo suficiente para ocorrer a seleção de organismos resistentes (Levy, 2002).

Diversos antibióticos utilizados na produção animal têm má absorção intestinal, não só 30-90% do composto original é excretado (Alcock, Sweetman, & Jones, 1999; Elmund, Morrison, Grant, & Nevins, 1971; Kemper, 2008) como também os metabolitos do antibiótico também podem ser bioativos e podem ser transformados no composto original após excreção (Langhammer, 1989). Os efluentes são armazenados em fossas ou lagoas e mais tarde aplicados no solo como fertilizante ou suplemento de matéria orgânica. Eventualmente podem ser transportados para cursos de água ou lixiviar pelo solo com a precipitação (Sarmah, Meyer, & Boxall, 2006). Uma vez nos solos são absorvidos por plantas, podendo mesmo ocorrer a bioacumulação em certas espécies, especialmente ao nível de raízes e caule (Migliore, Brambilla, Cozzolino, & Gaudio, 1995).

Antibióticos utilizados na Medicina Veterinária têm sido medidos em lençóis freáticos, sedimentos, lodo/chorume e na biota do solo (Campagnolo et al., 2002; Kolpin et al., 2002; Meyer et al., 2000; Yang & Carlson, 2003) (Tabela 1). Existem também diversos estudos que demonstram os efeitos que os resíduos de antibióticos têm nos ecossistemas aquáticos, como por exemplo na reprodução e nos estádios iniciais de vida dos organismos aquáticos (Alexy, Schöll, Kumpel, & Kummerer, 2001). É de considerar que também os resíduos de tratamentos em seres humanos e da indústria farmacêutica exercem pressão de seleção nas bactérias ambientais (Wall, Mateus, Marshall, & Pfeiffer, 2016).

Tabela 1. Antibióticos encontrados no solo e água (adaptado de Kemper, 2008)

Classe	Molécula	
Macrólidos	Lincomicina	Solo, Água superficial
	Claritromicina	Solo, Água superficial
	Eritromicina	Água superficial
	Roxitromicina	Água superficial
	Tilosina	Água superficial
Sulfonamidas	Sulfadiazina	Solo, Água superficial
	Sulfadimidina	Solo
	Sulfametazina	Solo, Água superficial, Lençóis freáticos,
	Sulfametoxazol	Água superficial, Lençóis freáticos, Água de bebida
Trimetropim		Solo, Água superficial
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	Solo, Efluentes
	Norfloxacina	Água superficial, Efluentes
Tetraciclinas	Tetraciclina	Solo, Lençóis freáticos,
	Oxitetraciclina	Solo, Água de fluxo por terra
	Clorotetraciclina	Solo, Água superficial

3.1 Antibioterapia em Suínos

A administração parenteral em suínos, com a exceção de leitões lactentes, é trabalhosa e normalmente utilizada em animais reprodutores e para o tratamento individual de suínos clinicamente doentes em que os animais se podem apresentar demasiado fracos para comer ou beber. Esta via de administração, apesar de bastante eficaz, implica para muitos antibióticos a injeção repetida dos animais durante alguns dias. As formulações de longa-ação melhoraram a *compliance* para completar os tratamentos. As cefalosporinas de 3º geração têm sido utilizadas em leitões recém nascidos de forma crescente para profilaxia de infeções que surgem devido a certas práticas de manejo, como o corte das caudas e a castração, e de infeções por *Streptococcus suis* e *Haemophilus parasuis* (Giguère, Prescott, & Dowling, 2013). Acredita-se que estas práticas possam ter levado à seleção de clones *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, tanto na Europa como na América do Norte (EFSA, 2009; Khanna, Friendship, Dewey, & Weese, 2008).

A administração oral de antibióticos é a via de administração mais comum na medicina de suínos (Giguère et al., 2013). A administração oral de leitões com doseadores orais tem se verificado útil no controlo de diarreia neonatais por *Escherichia coli* (*E. coli*) com formulações de ação intestinal

ou sistêmica de enrofloxacina, trimetoprim/sulfonamida e amoxicilina. Também é utilizado para administrar neomicina, espectinomicina e colistina quando a doença se encontra numa fase mais avançada e se pretende uma ação local no intestino (Giguère et al., 2013).

A administração de medicação através da água de bebida tornou-se popular com as máquinas doseadoras automáticas. Bombas doseadoras automáticas permitem a dissolução do antibiótico concentrado que é introduzido no sistema de administração de água a uma taxa definida. Este método permite um tratamento imediato, controlo da dose e da duração do tratamento, o que levou a que substituísse parcialmente o tratamento através do alimento (Giguère et al., 2013).

Para a prevenção e tratamento da pneumonia enzoótica são utilizadas grandes quantidades de antibióticos, sendo os mais comuns ceftiofur, tetraciclina, tiamulina, lincomicina e enrofloxacina (Giguère et al., 2013; McEwen & Fedorka-Cray, 2002). Na enterite bacteriana, por *E. coli* ou *Clostridium perfringens*, é utilizado para tratamento penicilina, tetraciclina (clorotetraciclina, oxitetraciclina), quinolonas (enrofloxacina) ou aminoglicosídeos (gentamicina, neomicina). Na disenteria suína (*Brachyspira hyodysenteriae*) e ileíte (*Lawsonia intracellularis*) são utilizadas principalmente lincomicina, tiamulina, macrólidos ou tetraciclina (Dunlop et al., 1998).

Apesar do uso limitado e responsável de antimicrobianos ser desejado, o uso profilático destes fármacos em suínos tem aumentado nos últimos anos, em que a administração a nível de grupo é a forma mais comum de administrar antimicrobianos. A maioria destes tratamentos são profiláticos, administrados em momentos cruciais para a produção, como a castração e desmame, segundo recomendação veterinária (Laanen et al., 2013).

4. Utilização de antibióticos na produção animal na Europa

São atribuídas 700 000 mortes de pessoas por ano a nível global às Resistências a Antimicrobianos, com uma estimativa de cerca de 25 000 mortes por ano na União Europeia (UE) e um prejuízo de 1.5 biliões de euros em despesas de saúde e perda de produtividade (ECDC, EFSA, & CVMP, 2017).

Na UE a monitorização e vigilância de antibiorresistências e consumo de antibióticos é coordenada por três agências que atuam na área da saúde humana, segurança alimentar e farmacêutica: Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) e Agência Europeia do Medicamento (EMA) (ECDC et al., 2017). Não existe legislação a nível europeu que obrigue os Estados Membros (EM) a recolher informação sobre o consumo de antimicrobianos veterinários. Dos 30 países europeus

que relataram as vendas de antimicrobianos veterinários à ESVAC, 28 países fizeram-no com base na legislação nacional, enquanto que a Hungria e a Holanda relataram dados obtidos na monitorização de vendas voluntária (EMA, 2017).

A monitorização do uso de antimicrobianos em animais deve focar-se (1) na facilitação do controlo e intervenção, de forma a garantir a *compliance* das estratégias desenvolvidas e regulamentos do uso de antimicrobianos, (2) assegurar o uso prudente e responsável de antimicrobianos, (3) auxiliar na interpretação de dados de vigilância de resistências, (4) fornecer informação para investigação, em condições de uso específicas, de seleção e disseminação de bactérias resistentes, e (5) fornecer informação vital para avaliação de risco de desenvolvimento de resistência a nível da população (Jensen, Jacobsen, & Bager, 2004).

O sistema de vigilância da resistência a antimicrobianos em agentes patogénicos veiculados nos alimentos é gerido pelo ECDC, através do Sistema de Vigilância das Zoonoses e das Doenças Transmitidas pelos Alimentos (FWD-Net), que abrange 18 doenças transmitidas ao Homem pelo consumo de alimentos, água ou através de contacto com animais: botulismo, carbúnculo, campilobacteriose, cólera, criptosporidiose, equinococose, giardíase, hepatite A, leptospirose, listeriose, salmonelose, shigelose, toxoplasmose, triquinose, febre tifoide/paratifoide, infeção por *E. coli* produtora de toxina shiga (STEC) e yersiniose (ECDC et al., 2017).

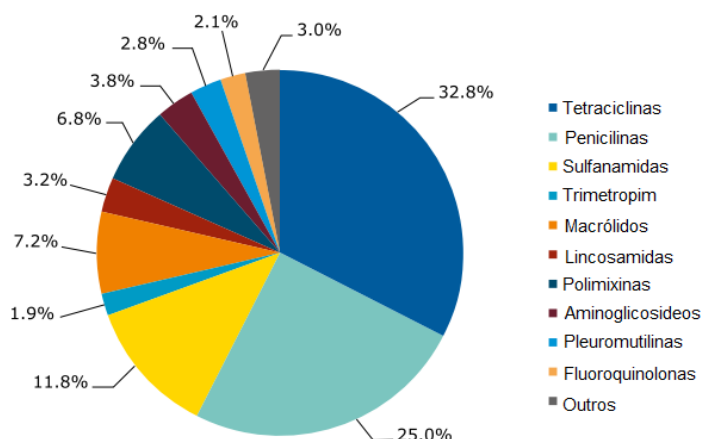
A monitorização e declaração de resistências a antimicrobianos em espécies de animais de produção (suínos, aves e bovinos) e produtos derivados é regulada pela Decisão de Execução da Comissão 203/652/EU, que estabelece as regras para a vigilância e comunicação de dados de forma harmonizada sobre a resistência antimicrobiana a realizar pelos EM (ECDC et al., 2017; Europeia, 2013). São recolhidos isolados de *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *E. coli* indicador de contaminação, *E. coli* produtora de β -lactamases de espectro alargado (ESBL), de cefalosporinases do tipo AmpC ou de carbapenemase. É recomendado a recolha e declaração voluntária de dados de resistência a antimicrobianos de isolados de *Campylobacter coli*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* indicadores de contaminação. Devem ser colhidas amostras fecais/ambientais ou cecais, de carcaças ou carne fresca em pontos de venda, conforme a espécie considerada (ECDC et al., 2017).

Desde o dia 1 de janeiro de 2006 que o Parlamento Europeu e o Conselho da UE baniram o uso de antibióticos como promotores de crescimento através do Regulamento (CE) nº. 1831/2003 relativo aos aditivos destinados à alimentação animal. Esta proibição surgiu como resposta à pressão política, dos consumidores e da comunidade científica devido à crescente preocupação de que a resistência a antibióticos obtida em animais seja transmissível ao Homem (Casewell, Friis, Marco, McMullin, & Phillips, 2003). No entanto, verifica-se uma diminuição na saúde e bem estar dos animais após a proibição de promotores de crescimento. A Suíça, 16 anos após banir o

uso de promotores de crescimento, não tinha ainda recuperado as perdas de produção em suínos. Na Dinamarca ocorreu um aumento na morbidade e mortalidade dos leitões e porcos adultos, principalmente associada a infeções do gastrointestinais, e registaram-se aumentos na frequência de diarreias e perdas de peso, o que levou a um aumento do uso de antibióticos com fins terapêuticos (Casewell et al, 2003).

Na Europa, as vendas de tetraciclina, penicilinas e sulfonamidas, em miligramas por unidade de correção populacional (mg/PCU), representaram 69,6% do total de vendas em 2015 (Gráfico 1). As vendas de cefalosporinas de 1ª e 2ª geração representaram 0,1% das vendas, 0,2% corresponde a vendas de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, para anfenicóis a representatividade foi de 1,2% e de 0,4% para outras quinolonas (EMA, 2017).

Gráfico 1. Venda de agentes antimicrobianos por classe, em percentagem do total de vendas para espécies de produção, em mg/PCU, em 2015 (EMA, 2017)



No seu Plano Estratégico 2016-2020, a ESVAC pretende continuar a monitorizar o total de vendas por país e recolher de forma estandardizada e harmonizada informação no uso de antimicrobianos por espécie, para bovinos, suínos e aves, incluindo colaborar com os EM para a recolha desta informação, de preferência de forma automatizada, na forma de receitas médico-veterinárias e de registo de entregas de forma eletrónica, para facilitar a recolha de dados. Nos países onde não existem estas formas de registo, pretende desenvolver métodos alternativos como seleção de uma amostra representativa de explorações e recolha de dado de forma manual ou semiautomatizada (EMA, 2016c). Em abril de 2016, a ESVAC atingiu o seu objetivo de atribuir Dose Diária Definida para animais (DDDvet) e Dose Definida por Tratamento para animais (DCDvet) para bovinos, suínos e aves, melhorando a análise de consumo de antimicrobianos por espécie (EMA, 2016b).

4.1 Caso da Dinamarca

Desde 1995 que a Dinamarca monitoriza por rotina o consumo de antimicrobianos e resistência bacteriana a antimicrobianos em animais, alimentos e seres humanos através do programa nacional Programa Integrado Dinamarquês de Monitorização e Pesquisa de Resistência a Antimicrobianos ("Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program" - DANMAP) (Danmap, 2016).

A Dinamarca tomou diversas iniciativas para reduzir e controlar o consumo em suínos, como a proibição de uso de antimicrobianos para profilaxia e a limitação dos lucros de médicos veterinários na venda de antimicrobianos (desde 1995), o plano de saúde Livre de Agente Patogénico Específico ("Specific Pathogen Free" - SPF), a proibição de uso de antimicrobianos como promotores de crescimento (iniciado em 1996 com a proibição da avoparcina e a proibição da virginamicina em 1998) , e o programa de controlo Cartão Amarelo ("Yellow Card") iniciado em 2010 . Este último sistema permite definir limites de consumo de antimicrobianos por faixa etária num período de tempo de um grupo de suínos (Aarestrup, Jensen, Emborg, Jacobsen, & Wegener, 2010; Alban, Dahl, Andreasen, Petersen, & Sandberg, 2013).

No programa "Yellow Card" os limites foram definidos inicialmente como o dobro da média utilizado nas explorações, o que correspondeu a 5% das explorações acima do limite. Em Julho de 2010 as explorações acima do percentil 80 foram notificadas de que se encontravam muito perto dos limites do "Yellow Card" e que estes seriam emitidos em Dezembro desse ano. Numa primeira fase é emitido uma ordem de redução do uso de antimicrobianos para valores inferiores aos limites determinados em nove meses, caso o valor não seja atingido é chamado outro médico veterinário para dar uma segunda opinião e desenvolver uma estratégia para redução de uso de antimicrobianos, incluindo estratégias vacinais, alterações de manejo, recolha de amostras e análises laboratoriais, entre outros. Outras medidas incluem visitas trimestrais das autoridades. Todos os custos são suportados pelo produtor (Jensen, de Knegt, Andersen, & Wingstrand, 2014). Entre o período da receção do aviso e o terceiro trimestre de 2010 observou-se uma diminuição do uso de antimicrobianos de 10%, em resposta ao risco dos produtores e médicos veterinários receberem um "Yellow Card" ou devido ao reforço vacinal da Primavera e Verão do mesmo ano. A redução verificou-se principalmente nas prescrições orais de tetraciclina, macrólidos e pleuromutilinas para doenças gastrointestinais (Jensen et al., 2014).

São atribuídos três fatores para o sucesso da redução de antimicrobianos na Dinamarca. O primeiro foi a proibição, o que implica um sistema de vigilância nacional de forma a avaliar a adesão e o cumprimento da legislação em vigor. Outro fator relevante foi impedir os médicos

veterinários de lucrar com a venda de antimicrobianos aos produtores, o que se apresenta como um claro conflito de interesses, pois quanto mais venderem mais dinheiro ganham. O último fator consiste na publicação de novos conhecimentos científicos sobre o uso de antibióticos e as antibiorresistências (Aarestrup, 2012).

4.2 Caso de Portugal

Em Portugal, a base jurídica existente para a solicitação de dados sobre a comercialização de medicamentos veterinários contendo antibióticos na sua composição é expressa no artigo 120º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro, que o republica. A Direção Geral de Alimentação Veterinária (DGAV) tem a seu cargo a elaboração anual de um plano nacional de controlo de utilização de medicamentos destinados a animais de exploração, isto inclui a recolha de informação sobre as quantidades de antimicrobianos fabricadas e comercializadas para efeitos de monitorização dos seus consumos (DGAV, 2014).

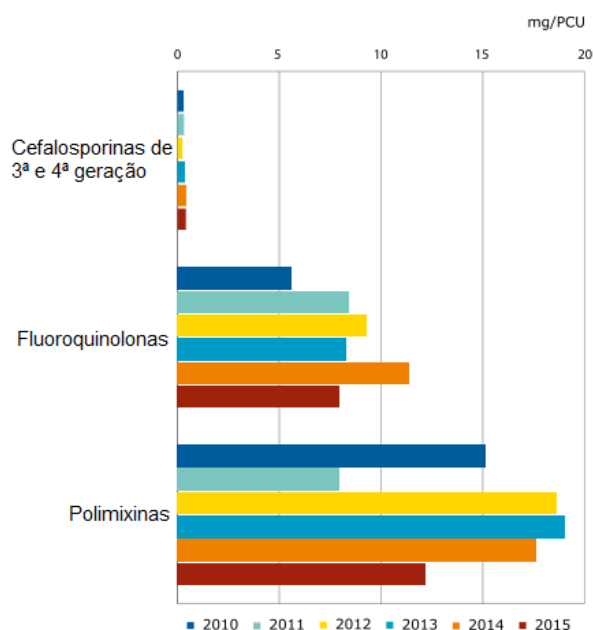
O "Plano de Ação Nacional para a Redução do Uso de Antibióticos nos Animais" foi homologado a 13 de Dezembro de 2013. Tem por objetivo (1) a promoção e reforço da proteção da saúde animal e humana e (2) auxiliar o recurso a técnicas e meios alternativos aos antibióticos em animais produtores de alimentos para consumo humano, a nível de formação e sensibilização dos utilizadores de medicamentos veterinários antibióticos, a venda responsável, a redução dos riscos associados ao seu uso, o armazenamento e gestão dos seus resíduos. O Plano tem a duração de 5 anos, com início no dia 1 de janeiro de 2014 (DGAV, 2013).

Em 2014 foram comercializadas 190,470 toneladas (t) de substâncias ativas para uso em Medicina Veterinária em Portugal, a que correspondem 1 037 068 embalagens vendidas. A oxitetraciclina, a amoxicilina, a doxiciclina e a tilosina foram as substâncias ativas mais vendidas, representando cerca de 63,92% das vendas. As classes de antimicrobianos mais vendidas, representando 69,44% das vendas, foram as tetraciclinas (39%, o que equivaleu a 74t), as penicilinas (18%, equivalente a 34,6t) e os macrólidos (12%, equivalente a 23,6t). Quando considerada a espécie alvo, a substância ativa com maior prevalência para as aves foi a enrofloxacin (5,64t), para bovinos o florfenicol (0,151t), para suínos a oxitetraciclina (30,510t), para oelhos a bacitracina -81,233t), para cavalos a paramomicina (0,566t), para cães a amoxicilina (0,183t) e para gatos a cefalexina (0,006t). As pré-misturas medicamentosas, com 128,950t (72%) foram a forma farmacêutica mais vendida no ano de 2014, seguindo-se as soluções orais, pós para administração oral e injetáveis (com 26,725t (14,86%), 15,579t (8,66%) e 7,732t (4,29%),

respetivamente). As pré-misturas medicamentosas foram as mais utilizadas em suínos (38,05%) e a substância ativa mais vendida foi a oxitetraciclina (31,018t) (DGAV, 2014).

O total de vendas diminuiu 24% entre 2010 e 2015 (17% em mg/PCU), verificando-se uma diminuição em todas as classes (33% em comparação com o período 2010 - 2014). Esta diminuição surge na sequência da implementação do Plano de Ação Nacional para a Redução do Uso de Antibióticos nos Animais, em janeiro de 2014. As vendas de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração têm-se mantido estáveis, mas verifica-se um aumento no consumo de fluoroquinolonas, com um pico em 2014. Também se notou uma diminuição nas vendas de polimixinas, nomeadamente de colistina, desde 2013 (Gráfico 2) (EMA, 2017).

Gráfico 2. Vendas de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, fluoroquinolonas e polimixinas, em mg/PCU, entre 2010 e 2015 em Portugal (EMA, 2017)



5. Resistência a antimicrobianos em bactérias de origem animal

5.1 *Campylobacter* spp.

Campylobacter spp. termorresistente é uma das principais causas de doença de origem alimentar a nível mundial (Koluman & Dikici, 2013). Apesar de ser uma doença autolimitante com baixa mortalidade, as consequências da gastroenterite por *Campylobacter coli* (*C. coli*) e *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) na saúde pública e economia são graves, principalmente em países industrializados (Alfredson & Korolik, 2007; Gibreel & Taylor, 2006; Koluman & Dikici, 2013). A eritromicina é considerada o fármaco de primeira linha para o tratamento de gastroenterite por

Campylobacter, sendo a ciprofloxacina e a tetraciclina (raramente) utilizadas em alternativa, no entanto a emergência de resistências a tetraciclinas e ciprofloxacina tem levado a que estas deixem de ser utilizadas (Alfredson & Korolik, 2007; Gibreel & Taylor, 2006).

Têm sido relatados isolados resistentes a quinolonas, macrólidos, lincosamidas, cloranfenicol, aminoglicosídeos, tetraciclinas, ampicilina e outros β -lactâmicos, cotrimoxazole e tilosina (Alfredson & Korolik, 2007; Koluman & Dikici, 2013; Padungton & Kaneene, 2003).

No que se refere à resistência a macrólidos, a ocorrência de resistência à eritromicina é superior em *C. coli* (14,4%) do que em *C. jejuni* (1,5%), com um terço dos países da UE com valores entre os 24,2-54,4% (EFSA & ECDC, 2017). Enquanto que para a UE 21,6% dos isolados em porcos de engorda são resistentes à eritromicina, em Espanha este valor sobe para 62,4% (EFSA & ECDC, 2017). Nos Estados Unidos da América (EUA), a resistência do *C. jejuni* à eritromicina foi menos de 3% de isolados de todas as fontes, exceto em isolados cecais de porco, que apresentaram uma resistência de 13% (um em oito isolados) (Mcdermott, 2015).

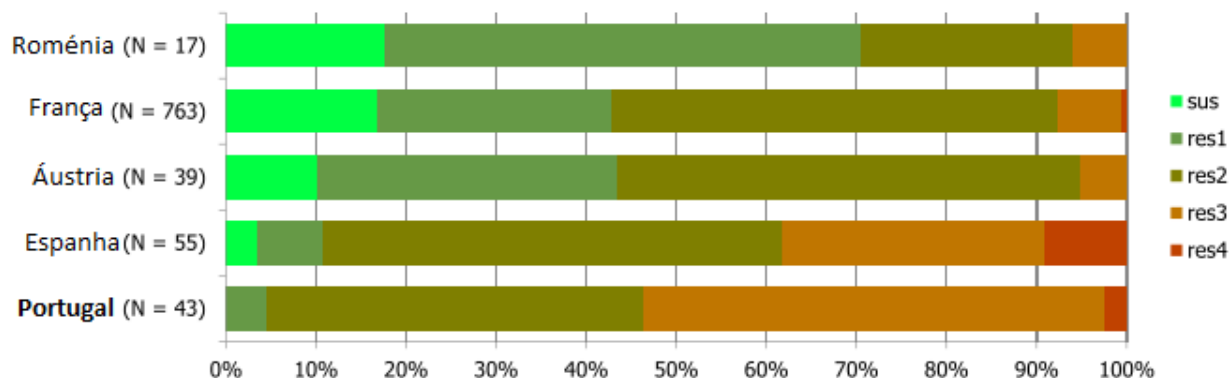
A resistência a quinolonas surgiu nos últimos 20 anos, coincidindo com o uso de fluoroquinolonas (maioritariamente enrofloxacina) na medicina veterinária (Alfredson & Korolik, 2007). Na Holanda foi observado um aumento de *Campylobacter spp.* resistente a fluoroquinolonas em aves alguns anos depois de começar a ser utilizado no país (Endtz et al., 1991). Na UE, alguns países apresentam níveis tão elevados de resistência adquirida a fluoroquinolonas (*C. coli* com níveis de resistência à ciprofloxacina de 80-100% em onze países) que este antibiótico já não é considerado apropriado para o tratamento empírico de infeções humanas por *Campylobacter*. A média da UE para porcos de engorda é de 62,1% (variando entre 24,2 e 93,5%) (EFSA & ECDC, 2017). Nos EUA, a resistência do *C. coli* à ciprofloxacina em seres humanos aumentou de 34% para 40%, entre 2012 e 2015, e o *C. jejuni* aumentou de 14% para 20% entre 2013 e 2015 em isolados de bovinos e em isolados de aves subiu de 22% para 28% entre 2012 e 2015 (Mcdermott, 2015).

Para os aminoglicosídeos as resistências são baixas na maioria dos países, com a resistência à gentamicina a ser relatada em menos de 2% dos isolados (Gibreel & Taylor, 2006). Contudo, tendo em conta os últimos relatórios de vigilância é aconselhado avaliar a sensibilidade (Economou & Gousia, 2015). Na UE os níveis de resistência à gentamicina em porcos de engorda são de 3,6% (EFSA & ECDC, 2017).

O *Campylobacter* pode desenvolver múltipla resistência aos diferentes antimicrobianos. A resistência simultânea a ciprofloxacina e eritromicina é normalmente o resultado de uma mutação com ou sem a ação adicional de bombas de efluxo. A bomba de efluxo CmeABC também está associada à resistência a eritromicina, ciprofloxacina e tetraciclina (EFSA & ECDC, 2017).

Em Portugal não foram relatados isolados em seres humanos susceptíveis de *C. coli* à EFSA em 2015, mais de 50% dos isolados eram resistentes à ciprofloxacina e à eritromicina simultaneamente e ainda um isolado resistente a todas as classes de antimicrobianos (Gráfico 3) (EFSA & ECDC, 2017).

Gráfico 3. Frequência de distribuição de isolados de *Campylobacter* em seres humanos completamente susceptíveis ou resistentes a um até quatro classes de antimicrobianos em 2015 (EFSA & ECDC, 2017)



N = número total de isolados testados para susceptibilidade para o conjunto harmonizado de antimicrobianos para *Campylobacter*; sus = susceptível a todas as classes de antimicrobianos harmonizadas para *Campylobacter*; sus1-sus4 = resistência a uma, duas, três e quatro classes de antimicrobianos harmonizadas para *Campylobacter*. Foi testada a suscetibilidade para eritromicina, ciprofloxacina, tetraciclina, gentamicina

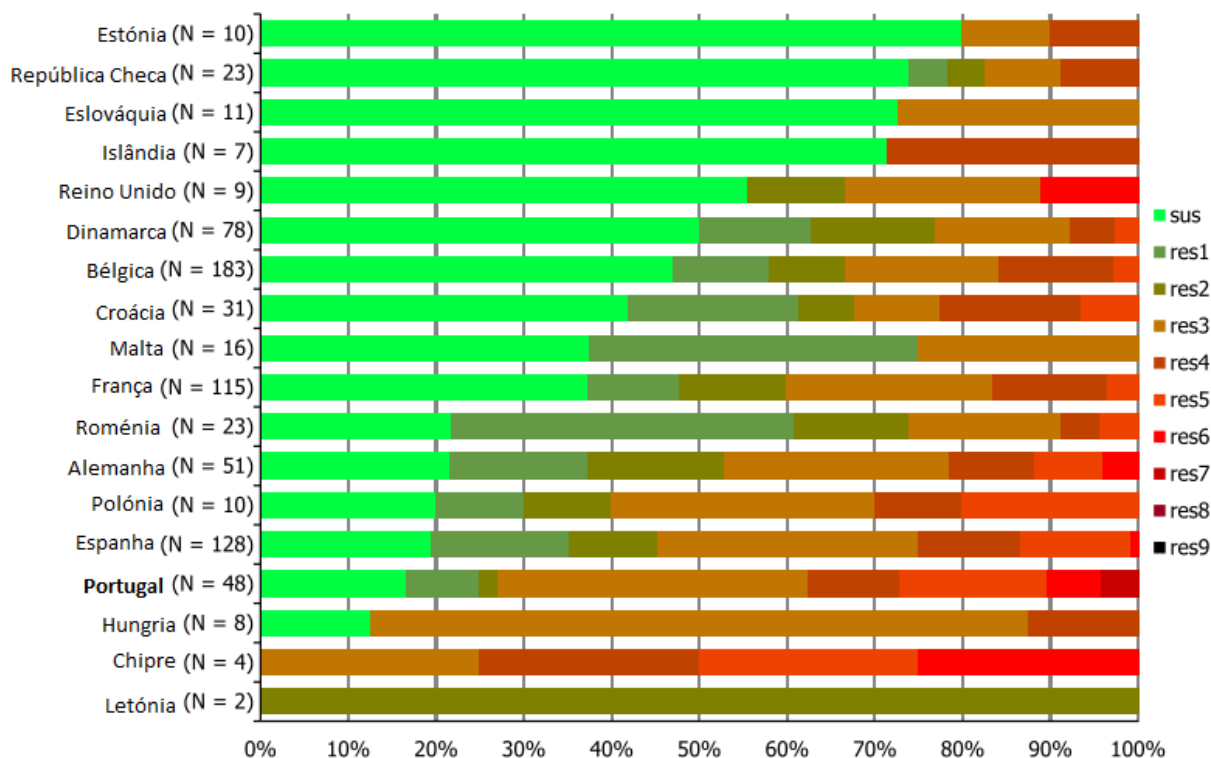
5.2 *Salmonella* spp.

A *Salmonella* tem demonstrado resistência a múltiplos fármacos, incluindo tetraciclina, sulfonamidas, estreptomicina, canamicina, cloranfenicol e alguns β -lactâmicos (penicilina e cefalosporinas) (Gebreyes & Altier, 2002; Olsen et al., 2004). A percentagem de isolados resistentes a estes antibióticos tem permanecido constante ou diminuído desde 1996, por outro lado a resistência a amoxicilina/ácido clavulânico, ceftriaxona, ceftiofur e ácido nalidíxico tem vindo a aumentar (Foley & Lynne, 2008).

A resistência em isolados em seres humanos de *Salmonella* é elevada para a ampicilina (27,8%), sulfametoxazol (32,4%) e tetraciclina (28,1%). Mais de metade dos isolados em seres humanos de *S. typhimurium* foram resistentes à ampicilina, sulfonamidas e tetraciclina em 2015. As proporções de resistência são ainda mais elevadas para *S. typhimurium* monofásica, com quase 90% dos isolados a apresentarem resistência para os três antimicrobianos (EFSA & ECDC, 2017).

A resistência a cefalosporinas de largo espectro é preocupante, uma vez que ceftriaxona é utilizada no tratamento de salmonelose grave em crianças (Rabsch, Tschäpe, & Bäumler, 2001). A *S. typhimurium* monofásica apresenta uma resistência de 1,2% a cefalosporinas de 3ª geração em seres humanos, não estando detetada em suínos, bovinos ou bezerros com menos de um ano, apenas houve um isolado em Itália em porcos de engorda (EFSA & ECDC, 2017).

Gráfico 4. Frequência de distribuição de isolados de Salmonella spp. em carcaças de suínos de engorda completamente susceptíveis ou resistentes a um até nove classes de antimicrobianos em 2015 (EFSA & ECDC, 2017)



N = número total de isolados testados para susceptibilidade para o conjunto harmonizado de antimicrobianos para Salmonella spp; sus = susceptível a todas as classes de antimicrobianos harmonizadas para Salmonella spp.; sus1-sus9 = resistência a uma até nove classes de antimicrobianos harmonizadas para Salmonella spp.. Foi testada a suscetibilidade para ampicilina, azitromicina, cefotaxima, ceftazidima, cloranfenicol, ciprofloxacina, colistina, gentamicina, ácido nalidíxico, sulfametoxazol, tetraciclina, tigeciclina e trimetroprim.

A ampicilina, o sulfametoxazol e as tetraciclinas são utilizadas para o tratamento de infeções por *Salmonella* em animais de produção. Os níveis de resistência em animais de produção e produtos cárneos a estas substâncias é elevada. Os níveis mais elevados de ampicilina (45,3%), sulfametoxazol (52,6%), tetraciclinas (53,5%) e ainda cloranfenicol provieram de isolados de

suínos de engorda, enquanto que bezerros com menos de um ano apresentaram os níveis de resistência mais baixos (EFSA & ECDC, 2017).

A resistência a mais do que um antibiótico está relatada desde 1960 (Hanson, 2002). Atualmente, o fenótipo de multirresistência mais comum é o que confere resistência a ampicilina, cloranfenicol, estreptomina, sulfonamidas e tetraciclina (Foley & Lynne, 2008). A resistência a mais do que um antimicrobiano simultaneamente foi elevada em 2015 para *S. typhimurium*, e extremamente elevada para *S. typhimurium* monofásica, em que sofreram um aumento de 10% entre 2015 e 2014. Metade dos EM relataram isolados resistentes a seis classes de antimicrobianos (incluindo Portugal) e a Holanda reportou um isolado de *S. typhimurium* e outro de *S. typhimurium* monofásica apenas susceptíveis a meropenem (EFSA & ECDC, 2017).

A resistência a pelo menos três classes de antimicrobianos é mais elevada em isolados de *Salmonella spp.* em porcos de engorda (43,9%) e em bezerros com menos de um ano de idade (37,8%) em comparação com a carne de suíno (40,4%) e com a carne de bovino (40,5%). Nem os porcos de engorda nem os bezerros com menos de um ano apresentaram resistência a carbapenem, uma classe reservada a uso em seres humanos (EFSA & ECDC, 2017).

Os isolados de *Salmonella spp.* Multirresistentes variou entre 17,4%-100%, enquanto que a proporção de isolados totalmente susceptíveis variou entre 0%-80% (Gráfico 4). Portugal apresentou a segunda proporção de resistência à ciprofloxacina mais elevada da Europa, 34,8%, seguindo apenas a Eslovénia (41,7%). Cerca de 74% dos isolados em seres humanos de *S. typhimurium* foram resistentes a três ou mais antimicrobianos (EFSA & ECDC, 2017).

5.3 Staphylococcus spp.

O *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) foi uma das primeiras estirpes caracterizadas de resistente a antimicrobianos, com resistência a penicilina observada em 1948 (Huttner et al., 2013). A penicilina começou a ser utilizada na produção animal na segunda metade dos anos 40, maioritariamente para a erradicação ou tratamento da mastite bovina por *Streptococcus agalactiae*. O seu uso alargado levou à seleção de estirpes resistentes à penicilina de *S. aureus* (Economou & Gousia, 2015).

A resistência de *Staphylococcus* à penicilina encontra-se num gene a nível de um plasmídeo que codifica a enzima β -lactamase quando se encontra exposto a antibióticos β -lactâmicos (Wright, 2003).

A meticilina, introduzida em 1961, foi a primeira penicilina resistente à penicilinase. Relatado pela primeira vez num hospital inglês, *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) rapidamente

ultrapassou todas as fronteiras internacionais, não se limitando a hospitais mas surgindo também na comunidade, aumentando os casos de infecções sem exposição a ambiente hospitalar (Lowy, 2003). A resistência à metilina implica a presença de um gene a nível do cromossoma (Wright, 2003), que permite ao *Staphylococcus* sobreviver à exposição a elevadas concentrações de antibióticos β -lactâmicos, pelo que a resistência à metilina confere resistência a todos os β -lactâmicos, incluindo as cefalosporinas (Lowy, 2003).

A resistência a fluoroquinolonas desenvolve-se como resultado de uma mutação espontânea no cromossoma no recetor do antibiótico ou pela indução de uma bomba de efluxo de diversos fármacos. Assim, quando as quinolonas são utilizadas para o tratamento de outras infecções bacterianas, o sujeito colonizado com *S. aureus* pode estar exposto a concentrações subterapêuticas e por isso em risco de ficar colonizado com mutantes resistentes, estirpes resistentes que funcionam como reservatório para futuras infecções (Hooper, 2002).

Apesar de MRSA ser uma das principais causas de infecções hospitalares nos últimos 30 anos, uma nova variante MRSA do complexo 398 tem emergido em animais de produção (LA-MRSA CC398) (Cuny et al., 2010). Estão relatados casos de LA-MRSA CC398 em descargas nasais de produtores e pessoas em contacto com animais, incluindo médicos veterinários. É importante a sensibilização das equipas médicas, médicos veterinários e produtores para a possibilidade de colonização por MRSA e *S. aureus* susceptível a metilina mas resistente a outros antibióticos em caso de hospitalização (Oppliger et al., 2012). Apesar de ser bastante comum em suínos, o LA-MRSA CC398 não aparenta possuir especificidade de hospedeiro, estando também relatado em bovinos, cães, cavalos, galinhas (Cuny et al., 2010), faisões, ovinos, caprinos, coelhos e gatos (EFSA & ECDC, 2017). Recentemente foi demonstrado que MRSA CC398 pode ser introduzido numa exploração através da aquisição de animais de explorações positivas, sendo que se encontram as mesmas estirpes na exploração de origem e de destino (Espinosa-Gongora, Broens, Moodley, Nielsen, & Guardabassi, 2012).

A monitorização de MRSA em animais e alimentos é atualmente de carácter voluntário na Europa, estando limitada a alguns países a declarar dados à EFSA em 2015. Em Espanha a prevalência de MRSA em lotes de suínos abatidos foi de 91,4% e na Suíça de 25,7%. Na Alemanha a prevalência em porcas reprodutoras e porcos de engorda das mesmas explorações foi de 26,3% e 41,3%, respetivamente. Em bovinos, a Bélgica reportou 10,4% de prevalência em explorações de vacas de leite, 15,4% em vacas de carne e 78,9% em bezerros com menos de um ano de idade. A Suíça registou 6,5% em bezerros com menos de um ano de idade (EFSA & ECDC, 2017).

A Noruega é o único país da Europa que apresenta um programa nacional de vigilância e erradicação de LA-MRSA. Este envolve o abate e esvaziamento das explorações afetadas, seguido de limpeza e desinfeção das mesmas, sendo os animais substituídos por porcos livres de

LA-MRSA. Isto permite que a Noruega apresente níveis extremamente baixos, próximos de zero, desde 2008 em explorações de suínos. Resultados de análises após a repopulação em animais e no ambiente das explorações demonstram que a erradicação tem sido bem sucedida à primeira tentativa em mais de 90% dos casos, e que são poucas as explorações que requerem mais do que um processo de erradicação. Entre 2013 e 2015 foram detetados seis surtos diferentes afetando apenas 60 explorações. Em 2015 foram testados 821 explorações de suínos e 179 explorações de bovinos e apenas quatro explorações de suínos foram positivas (0,5%) e uma de bovinos (0,6%) (EFSA & ECDC, 2017).

Nos isolados de MRSA, relatados pela Bélgica, Finlândia e Suíça, de carne de suíno, porcos de engorda e bovinos, quase todos apresentaram resistência às tetraciclinas, (93,8-100%). Na Bélgica e Suíça a resistência ao cloranfenicol foi de 8,6% e 5,3%, respetivamente. Em 2015, não foi detetada em animais nenhuma resistência à vancomicina e linezolida, antimicrobianos de último recurso em tratamento de *S. aureus* em seres humanos (EFSA & ECDC, 2017).

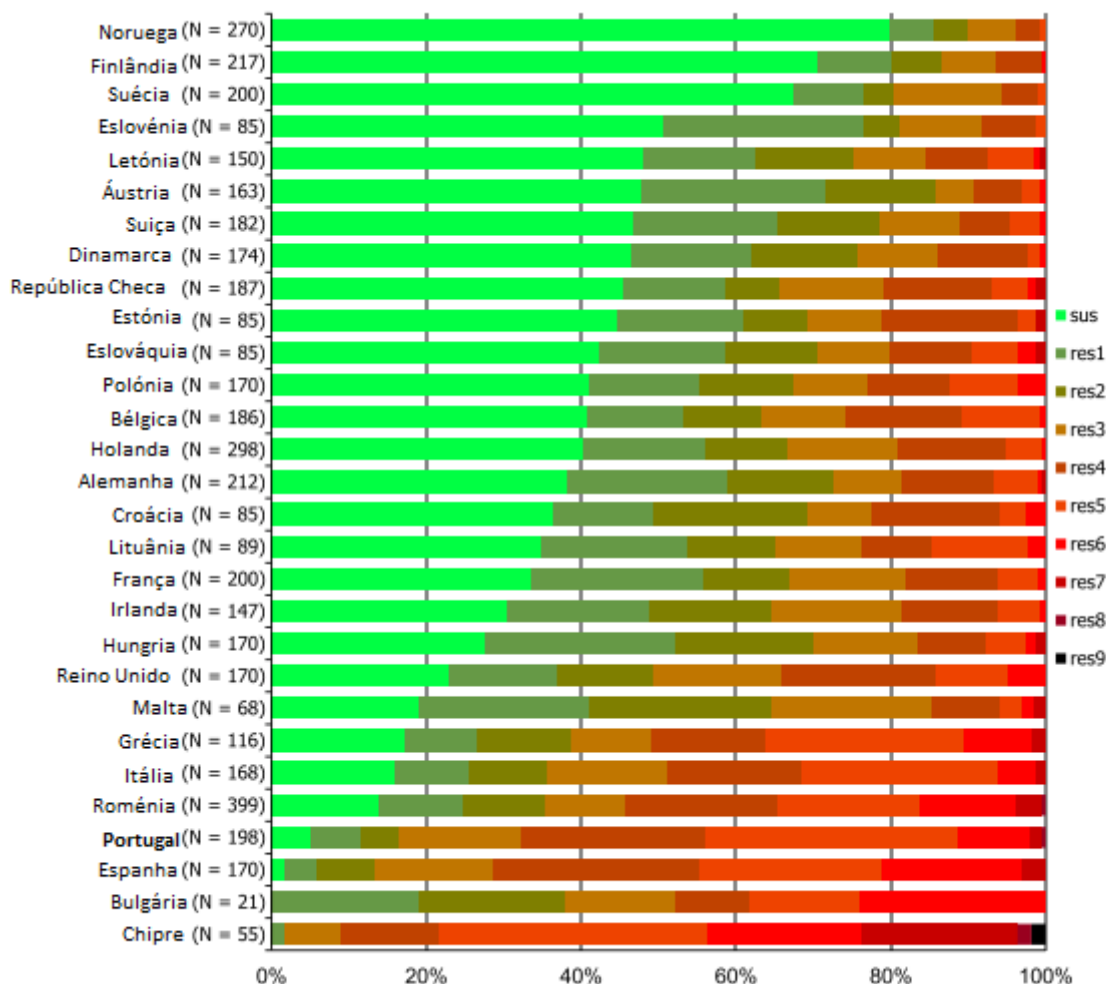
5.4 Escherichia coli

A *Escherichia coli* (*E. coli*) comensal é normalmente um indicador representativo da resistência antimicrobiana em bactérias Gram-negativas, uma vez que se encontra nas fezes animais, pela sua relevância na medicina humana e por adquirir plasmídeos por conjugação (que podem possuir determinantes de resistência e são transmissíveis entre bactérias entéricas). Desta forma constitui um reservatório de genes de resistência que podem espalhar-se horizontalmente para bactérias zoonóticas, e não só, presentes na cadeia alimentar. A determinação da ocorrência de resistência em *E. coli* indicador fornece informação útil na avaliação da relação entre a ocorrência de resistência e a pressão exercida pelo uso de antimicrobianos na população bacteriana intestinal dos animais de produção. Representa ainda a família das Enterobacteriaceae na monitorização da emergência e alterações das proporções de bactérias produtoras e ESBL (EFSA & ECDC, 2017).

Em porcos de engorda, a ocorrência na Europa de resistência a trimetropim, ampicilina, sulfametoxazol e tetraciclinas é de 35,3%, 39,3%, 44,2% e 54,7%, respetivamente. A Finlândia, Noruega e Suécia apresentam valores mais baixos. A ciprofloxacina apresenta uma ocorrência de resistência de 10,5% em toda a Europa, com Espanha a relatar níveis de resistências de 49,4%, Bulgária de 47,6%, Chipre de 43,6%, Roménia de 29,6% e Portugal de 20,7%. Para a cefotaxima a media europeia foi de 1,4%, com Chipre a declarar uma resistência de 5,5%, Grécia de 5,2%, Portugal de 5,1%, Polónia de 4,1% e Alemanha de 3,3%. Em termos de múltiplas resistências, todos os países relataram isolados resistentes a cinco antimicrobianos (exceto a Finlândia), três países relataram isolados resistentes a oito antimicrobianos e apenas Chipre reportou resistências

a nove substâncias. A percentagem de isolados totalmente susceptíveis foi de zero por cento na Bulgária e Chipre, seguindo-se Espanha e Portugal, com 1,8% e 5,1%, respetivamente, sendo o máximo de susceptibilidade observado na Noruega (79,6%), Finlândia (70,5%) e Suécia (67,5%) (Gráfico 5) (EFSA & ECDC, 2017).

Gráfico 5. Frequência de distribuição de isolados de E. coli em suínos de engorda completamente susceptíveis ou resistentes a um até nove classes de antimicrobianos em 2015 (EFSA & ECDC, 2017)



N = número total de isolados testados para susceptibilidade para o conjunto harmonizado de antimicrobianos para E. coli; sus = susceptível a todas as classes de antimicrobianos harmonizadas para E. coli; sus1-sus9 = resistência a uma até nove classes de antimicrobianos harmonizadas para E. coli. Foi testada a suscetibilidade para ampicilina, azitromicina, cefotaxima, ceftazidima, cloranfenicol, ciprofloxacina, colistina, gentamicina, ácido nalidíxico, sulfametoxazol, tetraciclina, tigeciclina e trimetropim.

Em bezerros com menos de um ano de idade, os maiores níveis de resistência em *E. coli* foram a tetraciclinas (45,4%), sulfametoxazol (36,6%), ampicilina (31,0%) e trimetropim (24,7%). Os níveis de multirresistência a antimicrobianos é de 28,6% a nível europeu, com 21,6% dos isolados multirresistentes em bezerros a apresentarem resistência para a ampicilina, sulfametoxazol, tetraciclinas e trimetropim (este padrão surgiu em 55,6% dos isolados multirresistentes em bezerros) (EFSA & ECDC, 2017).

Nos EUA em 2015, *E. coli* isolada de perus foram as que apresentaram mais frequentemente resistência a pelo menos um antimicrobiano (85% em carne moída de peru e 90% em amostras cecais de peru), enquanto que os bovinos apresentaram as frequências mais baixas de resistências (20% de amostras de carne moída a nível de retalho, 41% em amostras cecais de vacas de carne e 24% em amostras cecais de vacas de leite). Em 2015, a resistência a ceftriaxona foi mais alta em amostras cecais de peru, com 9%, foi de 6% para carne de galinha e de peru a nível de retalho, 4% para amostras cecais de galinha e menos de 1% para amostras cecais de bovino e suínos. Também foram as amostras cecais de perus que apresentaram a maior prevalência de resistências a pelo menos três antimicrobianos (64%) (Mcdermott, 2015).

5.5 *Enterococcus* spp.

O *Enterococcus* spp. é um constituinte natural da microflora intestinal humana e animal e é um indicador microbiano de contaminação fecal nos alimentos. A resistência a antimicrobianos em *Enterococcus* é monitorizada para avaliar a resistência a antimicrobianos ativos contra bactérias Gram-Positivas (Mcdermott, 2015).

O rápido aumento de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), isolado em animais de produção e em produtos de origem animal, é provavelmente o resultado do uso diversificado ou inapropriado de antimicrobianos glicopeptídeos, como a avoparcina (Hayes et al., 2003). A vancomicina e teicoplanina são utilizados no tratamento de infeções humanas em caso de resistência ou alergia aos β -lactâmicos, no entanto a ação terapêutica da vancomicina é limitada devido à emergência de VRE (Harada, Kawahara, Kanki, Taguchi, & Kumeda, 2012). O *Enterococcus* de origem alimentar não está identificado como uma causa direta de *Enterococcus* resistentes em seres humanos, mas pode apresentar-se como um risco na transferência de determinantes de resistência a estirpes adaptadas a seres humanos do mesmo género ou de outros, como o caso da resistência a vancomicina em *S. aureus* e de resistência a tetraciclina e eritromicina em *Listeria monocytogenes* (Hayes et al., 2003; Werner et al., 2013).

Genes de resistência a estreptogramina foram detetados em 25% de isolados de *E. faecium* resistentes a virginamicina em suínos e galinhas, e em 29% de isolados de funcionários de explorações na Dinamarca (Haroche, Allignet, Aubert, Van Den Bogaard, & El Solh, 2000).

Nos EUA, mais de 98% dos isolados de *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) e mais de 4% de *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) em carne a nível de retalho foram resistentes a pelo menos uma classe de antimicrobianos. Em isolados cecais, mais de 78% de *E. faecalis* e mais de 99% de *E. faecium* foram resistentes a pelo menos uma classe de antimicrobiano. A resistência a penicilina em *E. faecalis* é extremamente baixa (menos de 1%) e a resistência a gentamicina foi a mais comum em isolados de carne de aves a nível de retalho (24% em galinha e 34% em perus). Não foi detetada resistência a vancomicina ou linezolida em *Enterococcus* em carne de retalho, e nenhum dos isolados de *E. faecalis* foi resistente à daptomicina (Mcdermott, 2015).

Num estudo realizado em Portugal, 50,7% de isolados de *Enterococcus* em animais selvagens apresentaram resistência a quinupristina-dalfopristina, 28,6% de resistência para a tetraciclina e 20,7% para a eritromicina. Não foram detetadas resistência à ampicilina nem cloranfenicol (Poeta et al., 2005).

6. Alternativas aos Antimicrobianos

A substituição do uso de antimicrobianos por outras formas preventivas e não médicas pode ser considerado a melhor forma de diminuir o uso de antimicrobianos na Medicina Veterinária. A substituição pode ocorrer tanto para tratamentos curativos como preventivos, aplicando-se a produções que estejam a decorrer e a futuras produções. Estas são baseadas em fatores de risco endógenos (ou seja, na capacidade que o produtor apresenta de se adaptar a fatores fora do seu controlo, como o clima ou a presença de uma doença endémica, por exemplo), tal como o estado nutricional do animal, as condições das instalações, a qualidade e quantidade do alimento disponível, a seleção da raça, a realização de quarentena, entre outros. A dificuldade de estimar o valor económico do animal e a variabilidade e flutuação dos preços de mercado e custos de produção limitam as alternativas não médicas, mesmo que estas sejam mais socialmente aceitáveis, dada a Gráfico negativa do uso de antimicrobianos pelo público e consumidor. É necessário verificar a viabilidade económica de uma substituição, em que o retorno do investimento deve ser rápido, tal como ocorre com os antibióticos (Lhermie et al., 2017). Em termos preventivos, a substituição por métodos que não incluem o uso de antimicrobianos, como vacinas, aplicação de boas práticas e aumento da biossegurança são facilmente aplicáveis (Laanen et al., 2013).

A dificuldade da descoberta de novas moléculas poderá ter por consequência o seu uso exclusivo na Medicina Humana (Jørgensen et al., 2016). Desta forma, a investigação do uso terapêutico de antimicrobianos em Medicina Veterinária deveria investir na otimização da dosagem dos fármacos, em função da bactéria alvo, espécie do hospedeiro e farmacocinética e farmacodinâmica da molécula. A reavaliação das doses recomendadas considerando dados de farmacodinâmica e farmacocinética atualizados consiste no primeiro passo para diminuir o impacto dos antimicrobianos na flora comensal (Vallé, Schneider, Galland, Giboin, & Woehrlé, 2012). Idealmente o antimicrobiano deve ser administrado oralmente, com elevada biodisponibilidade e interação limitada com os componentes do trato digestivo. Caso a administração parenteral seja necessária, os compostos devem ser de longa ação com *clearance* curta, garantindo um tempo de semivida elevado, ou devem ser preferidas formulações de longa ação com pouco impacto na flora digestiva (Lhermie et al., 2017).

O uso de raças geneticamente melhoradas e de elevada resistência e os esforços para a erradicação de doenças possuem um papel relevante nas alternativas ao elevado uso de antimicrobianos na indústria de produção (Postma et al., 2015)

A Medicina Veterinária de Precisão, pode ser definida como um terapêutica preventiva/curativa otimizada (animal certo, fármaco certo, dose certa, altura certa) com base na identificação de biomarcadores da doença e recorrendo a técnicas de monitorização de doenças, pode apresentar-se como uma vantagem no uso adequado de antimicrobianos (Lhermie et al., 2017). Numa situação de campo, a ausência de técnicas de diagnóstico de custo reduzido e de utilidade prática apresenta-se como um desafio na diminuição de tratamentos com antibióticos. A deteção precoce da doença associada a um regime de baixo uso de antibióticos também pode permitir a otimização do tratamento com antibióticos (Timsit, Assié, Quiniou, Seegers, & Bareille, 2011).

Os médicos veterinários focam-se no melhoramento da biossegurança interna, na qualidade do alimento, nas vacinações, no uso de zinco e metais e nas condições ambientais a que os animais estão expostos. Por outro lado investigadores e académicos focam-se no melhoramento de técnicas de diagnóstico e planos de ação. Os nutricionistas, consultores e gestores veterinários consideram o uso de zinco e metais a alternativa mais importante. Estes especialistas concentram-se em alternativas relacionadas com o alimento, água e condições ambientais, enquanto académicos e consultores da indústria farmacêutica consideram a biossegurança e a vacinação o mais importante. Os nutricionistas e consultores veterinários consideram os aditivos alimentares os menos relevantes. Os veterinários clínicos e investigadores consideram a genética uma alternativa interessante (Postma et al., 2015).

É necessário estudar a eficácia, aplicabilidade e retorno de investimento das alternativas que são atualmente propostas, uma vez que apenas constituem uma reunião de conhecimentos de

especialistas. Apesar de algumas medidas serem consideradas aplicadas de forma geral nas explorações, muitas vezes não o são de forma adequada e os antimicrobianos são utilizados para encobrir os erros de manejo (Postma et al., 2015).

6.1 Uso Responsável

A *British Veterinary Association* (BVA, 2017) apresenta um plano de sete pontos para a uso responsável de antimicrobianos na prática veterinária:

1. Trabalhar com os clientes para evitar a necessidade de antimicrobianos - informar os proprietários sobre as vantagens de consultas de rotina, recorrer a alívio sintomático ou a preparações tópicas quando possível, isolar animais infetados quando possível, verificar planos de controlo de doenças;
2. Evitar uso inapropriado - não utilizar em infeções virais não complicadas, por exemplo, limitar o uso a animais doentes ou em risco, aconselhar os clientes na administração e armazenamento corretos e na importância de completar todo o tratamento, evitar subdosagem;
3. Selecionar o fármaco correto para o alvo correto - identificar organismos alvos e a sua susceptibilidade, criar protocolos para infeções comuns baseados na experiência clínica e bibliografia científica atualizada, conhecer o mecanismo de ação dos antimicrobianos e as suas propriedades farmacodinâmicas, não utilizar antimicrobianos de largo espectro quando possível;
4. Monitorizar a sensibilidade antimicrobiana - realizar culturas bacterianas e testes de susceptibilidade a antimicrobianos sempre que possível permitindo uma alteração do tratamento sempre que necessário, monitorizar as tendências de sensibilidade e de culturas bacterianas;
5. Minimizar o uso - limitar o seu uso a quando estritamente necessário e na presença de evidência que a sua utilização reduz a morbilidade e/ou mortalidade, avaliar a utilização de antimicrobianos e desenvolver protocolos escritos para uso adequado, usar simultaneamente técnicas de assepsia e recorrer a *guidelines*;
6. Registrar e justificar utilizações não incluídas em protocolo - permitir justificar a escolha do antimicrobiano e a sua dose, manter registos de tratamento e desenvolvimento para ajudar a avaliar regimes terapêuticos;
7. Relatar suspeita de falha de tratamento - uma vez que pode ser a primeira indicação de resistência. A falha de tratamento deve ser relatada, em Portugal ao Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV).

6.2 Biossegurança

A biossegurança inclui todos os aspetos que contribuem para a prevenção da entrada de agentes patogénicos e a sua extensão num grupo de animais, dividindo-se em biossegurança externa (prevenção da entrada de agentes patogénicos numa exploração) e biossegurança interna (impedir que um agente se dissemine na exploração) (Laanen et al., 2013).

Os níveis de biossegurança mais elevado permitem uma melhor saúde animal e maior produtividade, com uma redução no uso de antimicrobianos (Ribbens et al., 2008).

O uso de antimicrobianos pode ser diminuído, através de melhores condições de biossegurança, recorrendo a linhas genéticas mais saudáveis e resistentes e utilizando sistemas de produção de ciclo completo fechado, por exemplo (Giguère et al., 2013).

Laanen et al., 2013, demonstrou a associação entre o nível de biossegurança das explorações e o Ganho Médio Diário (GMD) e o Índice de Conversão (IC) dos animais, ou seja, explorações com maior biossegurança apresentam níveis produtivos melhores e mais eficazes. As explorações com menos tratamentos metafiláticos são também as com maiores níveis de biossegurança. A biossegurança externa é normalmente superior à biossegurança interna quando se faz uma avaliação por pontuação. Verifica-se ainda que explorações maiores, com um maior número de animais, possuem maiores níveis de biossegurança. Por outro lado, a biossegurança aumenta quando se trata de instalações mais recentes e de produtores mais jovens, que dão grande importância a este fator na propagação de doenças. O transporte de animais, a remoção de estrume e cadáveres e a limpeza e desinfeção incluem medidas que reduzem o risco de entrada de um agente patogénico na exploração e a sua propagação, estando fortemente associados ao GMD. O IC encontra-se associado à compra de animais e sémen, controlo de pragas e aves e ao período de lactação e desmame. As explorações com maior biossegurança normalmente têm melhores práticas de manejo e por isso apresentam índices de produção melhores (Laanen et al., 2013).

A biossegurança, principalmente a interna, e a incidência de tratamentos possuem uma relação negativa, ou seja, são aplicados menos tratamentos antimicrobianos profiláticos em explorações com maior biossegurança. O correto manejo de animais doentes permite reduzir o risco de infeção, conduzindo a uma pressão de infeção baixa e a um número reduzido de tratamentos antimicrobianos. Estas condições criam uma oportunidade para a redução do uso de antimicrobianos em animais de produção (Laanen et al., 2013).

6.3 Pré e Próbóticos

Um processo não clássico e não químico para a reversão das resistências a antibióticos pode ser a reposição de estirpes susceptíveis. Estimulando o seu crescimento e repopulação de áreas de onde foram reduzidas, estas substituem estirpes resistentes. Uma forma é a reintrodução de flora competitiva susceptível, através do uso de próbióticos (Levy, 2002).

Algumas culturas bacterianas são utilizadas para exclusão competitiva, que consiste na adição de culturas bacterianas não patogénicas, de uma única ou múltiplas estirpes, ao trato gastrointestinal dos animais de produção com o objetivo de reduzir a colonização ou diminuir a população de bactérias patogénicas no trato gastrointestinal. Normalmente estas culturas são obtidas de animais da mesma espécie, beneficiando com a interação sinérgica entre o hospedeiro e o seu ecossistema microbiano e o seu desenvolvimento durante milhares de anos de coevolução (Callaway et al., 2008). São fornecidas a animais recém nascidos para estabelecer uma flora intestinal rapidamente, prevenindo a colonização por bactérias patogénicas (Doyle, 2001).

Depois do desmame há uma diminuição das população ácido láctica e um aumento de bactérias coliformes. A *E. coli* é a bactéria responsável pela maioria das diarreias em leitões recém-desmamados e o seu aumento é associado à diminuição das bactérias ácido lácticas. Os leitões também vão adquirir bactérias patogénicas oportunistas, que se vão multiplicar e causar infeção quando os animais se encontram stressados por outras infeções ou condições (Doyle, 2001).

A exclusão competitiva elimina agentes patogénicos de diversas formas: (1) pela competição, direta ou indireta, por nutrientes, (2) pela competição de locais de ligação, (3) pela produção de compostos antimicrobianos (incluindo ácidos gordos voláteis), (4) pela estimulação do sistema imunitário do hospedeiro ou (5) pela ação sinérgica de duas ou mais formas previamente mencionadas. Se as bactérias (incluindo as patogénicas) não se desenvolvem pelo menos tão depressa quanto a taxa de passagem do seu ambiente, o fluxo constante da digesta fará o *wash-out* do agente patogénico. Após o estabelecimento da flora natural ou da cultura de exclusão competitiva, a bactéria adere à superfície do epitélio intestinal, prevenindo que os agentes patogénicos oportunistas se fixem e obtenham um ponto de colonização (Callaway et al., 2008).

Em animais de produção, a maioria da investigação de exclusão competitiva está concentrada em aves, devido à necessidade de controlar a colonização de *Salmonella* e a facilidade de aplicação em pintos do dia com tratos gastrointestinais imaturos. Em suínos, a adição de uma cultura de *E. faecium* reduziu a colonização intestinal de *E. coli* enterotoxinogénica (ETEC), reduziu a diarreia e a mortalidade em porcos gnotobióticos experimentalmente infetados (Underdahl, Torres-Medina, & Doster, 1982). Uma cultura de exclusão competitiva derivada do conteúdo cecal de suínos

saudáveis reduziu a incidência de *Salmonella choleraesuis*, reduziu a diarreia pós-desmame a morbidade e a mortalidade causada por ETEC (Genovese et al., 2003).

Os próbióticos são uma categoria geral de produtos dietéticos que podem ser incluídos na alimentação dos animais para melhorar a sua performance e/ou reduzir bactérias patogénicas. As preparações probióticas para uso em animais são tipicamente constituídas por espécies individuais ou misturas de bactérias produtoras de ácido láctico (LAB), leveduras ou os seus produtos finais e não são específicas de espécies, ou mesmo necessariamente originalmente isoladas de animais (Wiemann, 2003). Podem ser culturas vivas de leveduras ou bactérias, culturas de bactérias ou leveduras que sofreram tratamento térmico (ou outra forma de inativação) ou produtos finais de fermentação da incubação de leveduras ou bactérias (Callaway et al., 2008).

Os próbióticos exercem a exclusão competitiva através da adesão à mucosa intestinal, prevenindo aderência de agentes patogénicos, pela produção de compostos antimicrobianos, como bacteriocinas e ácidos orgânicos, através da competição por nutrientes e pela estimulação de respostas imunitárias pelo intestino. Os próbióticos apresentam a capacidade de alterar a presença de citoquinas pró-inflamatórias e quimiocinas, tanto *in vitro* como no intestino de suínos vivos, o que permite um melhoramento da saúde intestinal, apresentando-se como uma alternativa aos antimicrobianos (Doyle, 2001).

Os próbióticos apresentam efeitos mais pronunciados quando as condições das instalações ou de higiene não são ótimas (Doyle, 2001). A vantagem de utilizar o ecossistema microbiano natural contra agentes patogénicos inclui a facilidade de aplicação, o baixo custo económico e de mão de obra, e ser considerado uma estratégia ecológica de reduzir agentes patogénicos transitórios (Callaway et al., 2008). A Tabela 2 permite identificar que estirpes podem ser utilizadas e quais os seus efeitos benéficos.

Alguns investigadores afirmam que a adição de próbióticos não melhora a performance ou diminui a incidência de diarreia. Segundo Doyle (2001) os estudos de próbióticos em animais de produção são inconsistentes, principalmente devido à incompreensão da ecologia microbiana do trato gastrointestinal e das condições que promovem o crescimento de agentes patogénicos e organismos próbióticos utilizados. Algumas espécies de próbióticos utilizadas em animais foram isoladas de outras fontes e por isso não se encontravam ecologicamente adaptadas à vida anaeróbia do intestino. As variações entre estudos podem ser atribuídas a interações antagónicas entre algumas espécies de próbióticos, assim como a questões de controlo de qualidade. Algumas variações também podem ser atribuídas ao facto de animais adultos possuírem uma população intestinal microbiana individual estável, com a qual os próbióticos têm de competir, o que não se aplica a neonatos com um trato intestinal praticamente estéril, onde os resultados tendem a ser

mais consistentes. Todos estes fatores produzem resultados que em muitos casos são considerados irreplicáveis (Callaway et al., 2008).

Tabela 2. Efeitos positivos de próbióticos em leitões (Doyle, 2001)

Agente(s)	Vantagem
Lactobacillus e Bifidobacteria	Aumento do ganho de peso e redução da mortalidade.
Lactobacillus casei	Aumento do crescimento dos leitões Diminuição da diarreia
Lactobacillus acidophilus e Streptococcus faecium	Estimulação do crescimento Aumento da atividade do sistema digestivo
Streptococcus faecium	Aumento do peso e eficiência alimentar
Streptococcus spp. E Lactobacillus spp.	Aumento do crescimento e de alguns indicadores da função imunitária
Brevibacterium lactofermentum	Diminuição da incidência e severidade da diarreia.
Bacillus coagulans	Diminuição da mortalidade Aumento do ganho de peso e eficiência alimentar
Bacillus cereus	Aumento do ganho de peso e eficiência alimentar Diminuição da incidência de diarreia
Bacillus licheniformis	Aumento do ganho de peso e eficiência alimentar Diminuição da diarreia e mortalidade
Bacillus licheniformis e Bacillus subtilis	Aumento do crescimento e eficiência alimentar
Bacillus toyoi ou Saccharomyces cerevisiae + Lactobacillus acidophilus + Streptococcus faecium	Aumento do ganho de peso
Saccharomyces boulardii e Bacillus toyoi	Aumento de transporte de nutrientes no jejuno
Saccharomyces cerevisiae	Aumento do consumo de alimento e ganho de peso
Enterococcus faecium 18C23	Inibição da adesão de E. coli enterotoxigena ao muco do intestino delgado

Os prebióticos são compostos orgânicos que estão indisponíveis ou são indigeríveis pelo hospedeiro, mas estão disponíveis a uma proporção específica da população microbiana. Este têm sido vastamente utilizados como suplementos dietéticos em seres humanos para promover a saúde intestinal e bem estar. Alguns prebióticos proporcionam uma vantagem competitiva a elementos específicos da microflora nativa do trato intestinal que atua como uma cultura de

exclusão competitiva natural contra agentes patogénicos. Alguns prebióticos, como a insulina e oligofrutose, pode estimular diretamente a atividade do sistema imunitário, aumentar a resistência à infecção e diminuir a incidência de dermatite atópica. Grande parte da investigação em prebióticos foca-se na sua utilização em seres humanos, mas são utilizados na indústria de alimentação animal para melhorar a saúde e bem estar de aves, suínos, cavalos e cães. Contudo os prebióticos continuam a apresentar um custo relativamente elevado para serem aplicados em animais de produção (Callaway et al., 2008).

6.4 Enzimas

Os leitões recém desmamados podem produzir quantidades inadequadas de certas enzimas, pelo que a adição de enzimas ao alimento pode aumentar a sua digestibilidade (Postma et al., 2015). Alguns dados indicam que a adição de enzima degradadoras de hidratos de carbono (amílase, glucanase, glucoamilase) a uma dieta à base de cevada aumentou a conversão alimentar (mas não o crescimento) e diminuiu a incidência de diarreia em leitões pré e recém desmamados (Lantbrukshögskolan, 1980).

A eficácia das enzimas aditivadas ao alimento depende de vários fatores, incluindo a idade ao desmame, os outros constituintes do alimento e a origem das enzimas (Postma et al., 2015). Outro ponto importante é a capacidade das enzimas sobreviverem à passagem pelo ambiente ácido do estômago e conseguirem alcançar o intestino delgado. A pentosanase, inativa em ambientes ácidos, sobrevive à passagem pelo estômago e auxiliou a digestão de soja e centeio no intestino delgado (Thacker & Baas, 1996).

6.5 Imunomoduladores

Os imunomoduladores são composto imunologicamente ativos que afetam as funções do sistema imunitário e podem aumentar a resistência do organismo a doenças. Estas substâncias incluem anticorpos, citoquinas e plasma seco por pulverização, por exemplo (Normantiene, Zukaite, & Biziulevicius, 2000).

As vacinas podem ser importantes na prevenção de algumas doenças, que podem aumentar a sua incidência com a retirada dos antibióticos. As vacinas permitem reduzir a pressão de infecção e aumentar a imunidade, melhorando o estado de saúde dos animais e diminuindo o risco de infecção (Postma et al., 2015). É importante o desenvolvimento de novas vacinas e lembrar os benefícios de vacinar porcas reprodutoras que podem fornecer anticorpos aos leitões através do colostro (Cranwell, 1999). Os leitões apenas produzem quantidades suficientes de anticorpos

quando atingem cerca de 4 meses de idade, o que significa que estão susceptíveis a doenças durante este período (Mellor, 2000). Têm sido produzidos anticorpos contra organismos que induzem doenças em suínos, através da imunização de galinhas que segregam anticorpos contra patogénicos suínos nas gemas dos ovos que impedem a adesão das bactérias no intestino. As gemas de ovos liofilizadas com anticorpos contra *E. coli* enterotóxica suína curaram 92% de leitões doentes quando adicionados a um lote de ração. A proteína de ovo hiperimunizada seca por pulverização reduziu drasticamente a mortalidade por diarreia e melhorou o ganho de peso e conversão alimentar (Mellor, 2000).

As proteínas do plasma seco por pulverização reduzem a mortalidade e a diarreia e melhoram o crescimento em leitões. No entanto, há que ter atenção que o plasma contém anticorpos específicos para as estirpes bacterianas presentes na exploração de origem, que podem não ser as mesmas da exploração onde o plasma é utilizado, apresentando resultados pouco satisfatórios (Normantiene et al., 2000).

Estão identificados em suínos mais de doze péptidos antimicrobianos. Estes compostos matam bactérias destruindo a membrana celular e acredita-se que as bactérias levam mais tempo a desenvolver resistência a estes compostos. Os péptidos podem ser adicionados ao alimento ou podem produzir-se porcos geneticamente modificados para produzir maiores quantidades destas substâncias ou produzir microrganismos que os produzam em grande quantidade a um custo mais reduzido (Postma et al., 2015).

O ácido linoleico conjugado demonstrou afetar o sistema imunitário em animais de laboratórios, aumentando a produção de células T e interleucina-2 (Jahreis, Kraft, Tischendorf, Schöne, & Von Loeffelholz, 2000).

6.6 Bacteriófagos e Bacteriocinas

Os bacteriófagos ou fagos (tipo de vírus que afeta apenas bactérias) são extremamente eficazes no tratamento de diversas infeções bacterianas em estudos controlados em animais, especialmente como agente de controlo na prevenção de doenças transmitidas por alimentos, devido à sua especificidade para um alvo, morte bacteriana rápida e capacidade de se auto-replicar. A administração por aerossóis ou injeção intramuscular apresenta melhores resultados do que a administração oral (quer por administração direta, no alimento ou na água), em que o pH gástrico impede a proliferação dos fagos (Jassim & Limoges, 2017).

Os fagos com atividade bactericida específica apresentam vantagens em relação aos antibióticos e chegam mesmo a ser considerados superiores, em animais experimentalmente infetados, por

alguns autores. Ao contrário dos antibióticos e tal como as bactérias, os fagos apresentam capacidade de mutação, assim conseguem contornar bactérias fago-resistentes. Uma vez que atacam bactérias através de ligações a recetores na superfície da parede celular torna-os vantajosos, pois não irão danificar a flora intestinal comensal do hospedeiro, não sendo propícios a causar diarreias ou infeções secundárias. São também capazes de dispersar biofilmes bacterianos, pois apresentam enzimas no exterior do capsídeo capazes de degradar substâncias poliméricas, permitindo a dissolução do biofilme (Lin, Koskella, & Lin, 2017). Outra vantagem que apresentam é o facto de serem de custo reduzido, a sua produção e multiplicação ocorre a nível do hospedeiro e pode ocorrer transferência entre indivíduos, ou seja, pode haver transferência de fagos de animais tratados para o ambiente e para animais não tratados. Os fagos lipogénicos podem ser geneticamente modificados para reverter a resistência de bactérias patogénicas, repondo a sua susceptibilidade a antibióticos (Jassim & Limoges, 2017).

Na prática, este método pode ser considerado ineficaz, devido à ausência de cobertura total dos fagos para as bactérias alvo e à elevada rapidez com que as bactérias desenvolvem resistência a este tipo de terapia, o que poderia ser ultrapassado com o uso de dois ou mais fagos diferentes em simultâneo. Além disso, estas proteínas virais iriam integrar a composição do hospedeiro, sem conhecimento das consequências para a saúde humana e animal. Os fagos geneticamente modificados para alterar bactérias patogénicas também podem alterar a flora nativa, com risco de desenvolvimento de novas infeções. Um dos grandes desafios que os fagos apresentam é o facto dos agentes patogénicos se encontrarem no interior de células, tornando-os inacessíveis aos fagos. Também o próprio hospedeiro irá desenvolver anticorpos contra os fagos, dificultando a terapia. Existem ainda diversas questões relacionadas com o desenvolvimento e administração que não estão ainda totalmente compreendidas o que dificulta a sua produção e aprovação para uso no mercado e da sociedade (Jassim & Limoges, 2017).

As bacteriocinas (compostos proteicos letais para bactérias que não a estirpe produtora) podem ter um espectro de ação pequeno, afetando espécies geneticamente relacionadas, ou podem apresentar um espectro mais alargado, incluindo diversas espécies. A administração de bactérias produtoras de bacteriocinas pode ser uma abordagem mais viável economicamente do que a administração direta da bacteriocina, mas envolve um maior desenvolvimento de progresso na produção de estirpes viáveis para desenvolver tal função. As investigações sugerem que as bacteriocinas de baixo peso molecular podem sobreviver no trato gastro intestinal, podendo eventualmente poder ser administradas através do alimento. A curvacina produzida por *Lactobacillus curvatus* contribui para a inativação, num sistema modelo, de *E. coli* e inibição de *Listeria inócua* a nível do estômago e intestino delgado (Gänzle, Hertel, Van Der Vossen, & Hammes, 1999). O custo de compostos de bacteriocinas purificadas pode apresentar-se como

uma barreira. A produção de bacteriocinas, principalmente as mais pequenas, só é possível pela cultura de organismos produtores, naturalmente ou geneticamente modificados (Joerger, 2003).

6.7 Ácidos orgânicos

Os leitões desmamados são fisiologicamente imaturos e podem não produzir ácido clorídrico suficiente para manter o pH do estômago no valor ótimo, cerca de 3,5. Neste valor a digestão de proteínas e a população de bactérias benéficas (*Lactobacillus*) são maximizadas e são inibidas bactérias nocivas. As dietas fornecidas a porcos jovens têm normalmente uma elevada capacidade tampão, o que pode diminuir a acidez do estômago. Desta forma, ácidos orgânicos adicionados ao alimento podem ter o efeito benéfico na manutenção de um baixo pH (Blanchard & Wright, 2000). Os ácidos orgânicos normalmente melhoram a performance de leitões desmamados, mas a magnitude do efeito varia com a quantidade de ácido utilizado e da composição da dieta. O ácido fumárico provoca um maior ganho de peso do que o ácido fórmico ou cítrico em leitões jovens, enquanto o ácido fórmico é mais eficaz em porcos de engorda (Partanen & Mroz, 1999).

Os ácidos orgânicos atuam na inibição de microrganismos indesejáveis, aumento da digestibilidade de proteínas e alteração na morfologia intestinal (Doyle, 2001). É provável que os efeitos antimicrobianos dos iões ácidos orgânicos, atuem através do controlo de populações bacterianas no trato intestinal superior (Roth & Kirchgessner, 1998).

A existência de resultados inconsistentes na literatura pode justificar-se com a grande variedade de dietas com capacidade tampão diferentes. Além disso, é reconhecido que as que as bactérias desenvolvem resistência a acidez quando expostas a ambientes acidificados por longo períodos de tempo, pelo que deve ser feita monitorização quando os ácidos são fornecidos durante muito tempo (Piva, 1998).

Os ácidos orgânicos (ácido fumárico, fórmico e láctico) são utilizados em diversos países da Europa adicionados ao alimento de suínos. Com a diminuição do uso de antibióticos, o uso de ácidos no alimento aumentou. A adição de 450g/t de ácidos orgânicos no alimento permite o controlo de bolores no mesmo e concentrações mais elevadas (mais de 2,72Kg/t) reduzem o pH do alimento para 5,0 e contribuem para o controlo de *Salmonella* e outros agentes entéricos patogénicos. Contudo existem dois problemas com o uso de níveis elevados de ácidos orgânicos, como a redução da palatabilidade, com recusa de ingestão (Partanen & Mroz, 1999), e a corrosão do cimento e aço galvanizado presentes nas instalações. Para minimizar estes efeitos é preciso avaliar a capacidade tampão do alimento (dependente do conteúdo mineral e proteico) para determinar a quantidade mínima de ácidos orgânicos necessária (Best, 2000). Podem ser

fornecidos sais de ácidos orgânicos, que não são tão corrosivos (Roth & Kirchgessner, 1998), ou utilizar formas de liberação lenta, ácidos orgânicos com ácidos gordos e mono ou diglicerídeos na forma de microgranulado (Cerchiari, 2000).

A fermentação pode ser a forma mais barata de acidificar a dieta, sendo igualmente eficaz (Geary, Brooks, Beal, & Campbell, 1999). Vários milhões de toneladas de subprodutos líquidos da indústria alimentar, contendo açúcares e amido, são reutilizados pela indústria suína na Europa. Estes produtos, incluindo amido de trigo, soro de queijo e casca de batata descascada a vapor, são facilmente fermentáveis para atingir pH entre 3,5 e 4,4. Os suínos alimentados com dietas que possuem estes produtos fermentados líquidos aumentam o ganho de peso e melhoram o índice de conversão (Scholten et al., 1999).

6.8 Outros suplementos alimentares

6.8.1 Minerais

A adição de zinco (3000 partes por milhão (ppm)) ou cobre (250ppm) à dieta de leitões contendo antibióticos permitiu uma melhoria significativa da média do GMD, ingestão e eficiência alimentar (Hill et al., 2000). O uso de óxido de zinco na Dinamarca permitiu diminuir o uso de antibióticos no alimento de suínos, não só aumentando a performance dos leitões mas reduzindo a incidência e severidade da diarreia (Holm, 1996)

6.8.2 Vitaminas

Os suplementos de vitamina E reduzem a diarreia ao desmame (Lamberts, 1999) mas não apresentam vantagem na ingestão ou no GMD (Gebert, Bee, Pfirter, & Wenk, 1999).

6.8.3 Ácidos aminados

As dietas de suínos podem ser deficientes em um ou mais aminoácidos, o que pode limitar o crescimento e a resistência a doenças. A adição de treonina a uma dieta de farinha de milho, soja, colza e algodão aumentou o ganho de peso e a conversão alimentar em porcos de engorda e melhora a função imunológica (Kemme, Jongbloed, Mroz, Kogut, & Beynen, 1999).

6.8.4 Carnitina

A carnitina é sintetizada através da lisina e metionina, mas as enzimas necessárias podem encontrar-se em reduzida quantidade em leitões. A adição de carnitina à dieta dos leitões normalmente melhora o GMD e a suplementação de porcas reprodutoras aumenta a sobrevivência dos leitões e do seu ganho de peso (Lobo, 1999).

6.8.5 Carboidratos

A incidência de disenteria suína está relacionada com a dieta: em leitões desmamados, o arroz cozido preveniu completamente a disenteria, enquanto os porcos alimentados com flocos de vapor

de milho e de sorgo têm significativamente menos incidência que os alimentados com trigo moído e extrudado (Pluske et al., 1996).

A alimentação de fruto-oligossacarídeos diminuiu a excreção de *S. typhimurium* (Letellier, Messier, Lessard, & Quessy, 2000). Uma preparação de fibra de beterraba com lactose pode ajudar os leitões na resistência a bactérias patogênicas, aumentando os níveis de ácido láctico no intestino, estimulando o crescimento de bactérias ácido lácticas que podem impedir o estabelecimento de agentes patogênicos (Roach, 1999).

6.8.6 Plantas medicinais e especiarias

É reconhecido que diversas plantas medicinais e especiarias possuem compostos com efeitos antibacterianos que podem proteger contra agentes patogênicos. As ervas também aumentam a palatabilidade do alimento e aumentam a ingestão (Doyle, 2001).

Os compostos extraídos do alho (*Allium sativum*) possuem uma propriedade antibacteriana de largo espectro contra Gram positivas e Gram negativas. A atividade antimicrobiana é atribuída à alicina, um composto que forma os metabolitos sulfeto de dialila e dissulfeto de dialila. A alicina reage quimicamente com o grupo tiol de várias enzimas (álcool desidrogenase, tioredoxina redutase e RNA polimerase) e também inibe a formação de complexos enzimáticos como a acetilcoenzima A, de forma reversível e não covalente. Está demonstrada a eficácia de extrato de alho contra *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Shigella dysenteriae* 1, *Shigella flexneri* Y, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus hemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus vulgaris* (Castillo-López, Gutiérrez-Grijalva, Leyva-López, López-Martínez, & Heredia, 2017)

O orégão (*Origanum vulgare*) e uma mistura de óleos essenciais, especiarias e ervas aumentaram o crescimento e, em alguns casos, reduziram a diarreia em suínos (Mellor, 2000). O orégão sob a forma de óleo essencial é rico em monoterpenos, carvacrol e timol que possuem propriedades antioxidantes e antimicrobianas *in vitro* e *in vivo*, e ainda estimula a digestão animal. Está demonstrado que o óleo essencial de orégão apresenta atividade antimicrobiana contra *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas spp.*, *Brochothrix thermosphacta*, oocistos esporulados de *Eimeria acervulina*, *Eimeria maxima* e *Eimeria tenella*, leveduras e fungos (Castillo-López et al., 2017).

O tomilho (*Thymus vulgaris*) apresenta propriedades antissépticas, expectorantes e antioxidantes e atividade antibacteriana contra diversos microrganismos patogênicos, como *Escherichia coli* e *Clostridium perfringens*, incluindo efeitos benéficos no controle de coccidioses em galinhas. Esta

atividade é atribuída à presença de compostos fenólicos e terpenóides, como timol e carvacrol, que constituem entre 40% e 50% do óleo essencial (Castillo-López et al., 2017)

Uma mistura de 50g/Kg de ervas de urtiga alta (*Urtica dioica*), bulbos de alho liofilizado e rizomas de erva de trigo (*Agropyron repens*) adicionada ao alimento de suínos de engorda mostrou um aumento no GMD de 5% e uma melhoria de 10% no IC em comparação com os animais com uma alimentação sem aditivos (grupo de controlo), a espessura do toucinho aumentou 0,9mm e o peso do lombo aumentou 5,5% (Grela, Krusinski, & Matras, 1998).

A acácia branca (*Moringa oleifera*), também vulgarmente conhecida por moringa ou cedro, é vastamente utilizada como suplemento nutricional, sob a forma de farinha das suas folhas. As folhas apresentam características anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas, esta última atribuída a compostos fenólicos, como ácido benzoico, zeatina, quercetina, beta-sitosterol, ácido cafeoilquínico, kaempferol e, especialmente, benzil isocianato. Também há evidencia de atividade antimicrobiana de extrato de fruta, casca, semente e raízes da mesma planta. Está demonstrada eficácia contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton occasum*, *Microsporum canis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*, *Yersinia enterocolitica*, *Aspergillus niger*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Bacillus megaterium* e *Aspergillus flavus* (Castillo-López et al., 2017).

Os extratos de canela (*Cinnamomum verum*) inibem a *Helicobacter pylori* e *Escherichia coli*. Estas propriedades estão relacionadas principalmente ao conteúdo de cinamaldeído e eugenol, seguido de carvacrol. A Flor roxa cónica (*Echinacea purpúrea*) e a sálvia comum (*Salvia officinalis*) também apresentam características antimicrobianas contra a *Escherichia coli* (Castillo-López et al., 2017).

6.9 Formação

A formação e sensibilização do produtor é importante no combate às antibiorresistências. É importante salientar o papel formativo das instituições públicas e privadas (Raboisson et al., 2012). A formação de produtores e empregados em pequenos grupos é mais eficaz (Ranji, Steinman, Shojania, & Gonzales, 2008), enquanto que a difusão de *guidelines* de tratamentos apresenta resultados menos tangíveis (Al-momany, 2009). As campanhas devem ser adaptadas ao local e garantir existência de uma rede de suporte institucional e governamental (B. Huttner, Harbarth, & Nathwani, 2014).

A avaliação comparativa e ferramentas de comunicação de conselhos podem ser consideradas alternativas ao uso de antimicrobianos, uma vez que permitem salientar áreas problemáticas nas explorações e ajudam os produtores na otimização dos seus animais com a redução do uso de antimicrobianos (Postma et al., 2015).

Segundo Visschers et al (2014), a principal preocupação dos produtores suíços são os custos financeiros de produção, seguido das resistências a antibióticos e a saúde dos seus animais. Os produtores não consideram os antibióticos como um grande fator de risco para a saúde humana, reconhecem os benefícios da sua utilização mas não consideram absolutamente necessário para manter os animais saudáveis. Os antibióticos são considerados altamente eficazes e úteis mas é reconhecido que existem outros métodos que mantem os animais saudáveis sem o uso de antibióticos. Os produtores consideram as medidas políticas financeiras as mais eficazes na redução do uso dos antibióticos, como a compensação financeira, prémios e penalizações, enquanto que a proibição de venda de antibióticos por médicos veterinários não foi considerada eficaz (considera-se que não foi ponderada a relação entre venda e uso e que o impacto das medidas foi generalizado para a sua aceitação das mesmas, uma vez que implicaria adquirir os fármacos noutra fonte que não o médico veterinário) (Visschers et al., 2014).

Para Fertner et al (2015), os fatores relacionados com o maneio que o produtor considera a principal razão para os seus bons resultados são a alimentação, os planos de tratamento, as condições das instalações e a presença nos pavilhões e vigilância dos animais.

6.10 Legislação

A legislação relativa ao controlo e uso de antibióticos varia de acordo com o país. A vigilância eficaz da produção de antimicrobianos veterinários e a sua administração a animais de produção é um elemento indispensável para obter uma estimativa realista de todo o alcance do uso de antibióticos, mas estes dados são inúteis a menos que exista uma entidade com capacidade analítica, regulatória e com força de aplicação. É importante lembrar que os interesses comerciais dos produtores de antibióticos devem ser equilibrados com a necessidade da saúde pública obter novos antibióticos, pelo que as agências de monitorização devem operar de forma independente de pressões comerciais quando publicam dados e formular regulamentos com base em evidências científicas para salvaguardar a saúde humana (Landers et al., 2012).

A implementação de penalizações financeiras para os utilizadores de grande quantidade de antimicrobianos é considerada em diversos países como um método de redução de consumo de antimicrobianos, mas esta é considerada como a alternativa menos eficaz pelos profissionais da área (Postma et al., 2015).

7. Quantificação da utilização de antimicrobianos nas explorações

A identificação de padrões de uso e quantidades consumidas têm ganho interesse nos últimos anos, principalmente para a indústria farmacêutica, com propósitos financeiros ou comerciais, para entidades reguladoras e para a comunidade científica. Cada vez mais existe a necessidade de na Medicina Veterinária saber que fármacos são administrados a animais de produção, e de determinar o porquê, quando e como são utilizados (Chauvin, Madec, Guillemot, & Sanders, 2001).

Conforme o objetivo, a quantificação do consumo de antimicrobianos pode ser feita de diversas maneiras. Para vigilância anual, um sistema simples e robusto que permita a recolha de dados de forma rotineira é preferível. Uma forma prática é quantificar as vendas de antimicrobianos veterinários num determinado ano. Uma vantagem de usar dados de vendas é o facto de estes poderem ser obtidos a partir de base de dados pré-existentes, como a registos de contabilidade de titulares de autorizações de comercialização, grossistas, farmácias e/ou fábricas de alimentos para animais. Através do número de embalagens vendidas, a quantidade de substância ativa (em T) é calculada, que depois deveria ser normalizada para a população animal em risco a receber tratamento no período a avaliar. No entanto a análise de vendas não permite análise direta por espécie, pois a maior parte de produtos antimicrobianos veterinários estão autorizados para diversas espécies. Para obter informação específica para cada espécie é necessário analisar as vendas com outras fontes, como por exemplo os titulares de autorizações de comercialização (Chauvin et al., 2001; ECDC et al., 2017).

7.1 Indicadores de Consumo de Antimicrobianos

Os indicadores primários refletem a situação de consumo e de resistência a antimicrobianos, permitindo uma avaliação geral da situação a nível do país. Uma vez que estes não cobrem todos os aspetos, os indicadores secundários surgem para fornecer informação sobre pontos mais específicos que também são considerados importantes para a saúde pública, apesar do seu espectro ser mais restrito, são aplicáveis em situações em que o indicador primário é menos adequado e é preferível aplicar o indicador secundário e ainda para completar áreas que não são totalmente abrangidas pelo indicador primário e assim fornecem informação complementar (ECDC et al., 2017).

7.1.1 Indicador Primário

O consumo de antimicrobianos é um indicador importante na prevenção e controlo das resistências aos antimicrobianos. O principal ponto de preocupação são os antibacterianos de uso sistémico (grupo ATCvet J01 e QJ01), incluindo ainda nos animais de produção produtos de uso intestinal, intramamário, intrauterino e antiparasitário (que inclui os códigos ATCvet QA07AA, QA07AB, QJ51, QG01 e QP51AG). Preparações dermatológicas e as destinadas a órgãos sensoriais (código ATCvet QD e QS, respetivamente) não são consideradas, uma vez que a contribuição para o total de vendas de antimicrobianos de uso veterinário é mínimo, pelo que a subestimação é insignificante. Comprimidos (incluindo cápsulas) não são consideradas, pois assume-se que o seu uso é quase exclusivo dos animais de companhia (ECDC et al., 2017). As vendas de coccidiostáticos, ionóforos sob forma de aditivo alimentar e medicamentos veterinários contendo óxido de zinco também não estão incluídos. (ECDC et al., 2017).

Sempre que possível, os indicadores devem ter por base dados previamente existentes. Na maioria dos países da UE, a informação sobre o consumo de antimicrobianos em animais de produção só se encontra disponível através de vendas de produtos de uso veterinário. Em 2015 foram 30 os países da EU/CEE que relataram dados de vendas à ESVAC. As unidades de medida utilizadas como indicador são miligrama de substância ativa vendida por unidade de correção da população (mg/PCU) (ECDC et al., 2017).

7.1.2 Indicadores Secundários

Os indicadores secundários propostos para antimicrobianos de importância crítica são as vendas de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (código ATCvet QJ01DD, QJ01DE, QJ51DD e QJ51DE) em mg/PCU, as vendas de quinolonas (código ATCvet QJ01MA, QJ01MB e QJ01RA96) em mg/PCU, com especificação da proporção de fluoroquinolonas (código ATCvet QJ01MA), e as vendas de polimixinas (código ATCvet QJ01XB, QJ51XB01, QG51AG07 e QA07AA10) em mg/PCU (ECDC et al., 2017).

As cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, as quinolonas e as polimixinas fazem parte da lista de antimicrobianos de importância fundamental para a saúde humana, segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO), a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) e a *Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group* (AMEG) (ECDC et al., 2017). É importante realçar que, para a estratégia de combate à resistência de antimicrobianos e segundo as recomendações de uso prudente, os antimicrobianos de importância crítica só devem ser utilizados em animais quando outras alternativas preferíveis não são eficazes e que o seu uso deve ser limitado ao mínimo possível (EMA, 2016e), por exemplo, atualmente tem sido recomendado a diminuição do uso de colistina, vendida dentro da classe de polimixina (EMA, 2014, 2016e, 2017), no entanto isto não deve ser alcançado com o aumento de vendas de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração nem de fluoroquinolonas (EMA, 2016e). Segundo o Comité dos Medicamentos de Uso Veterinário

(CVMP) os antimicrobianos nunca devem ser utilizados de forma a compensar o impacto (negativo) dos (maus) sistemas de produção ou ausência de biossegurança (EMA, 2016a).

7.2 Sistema "Anatomical Therapeutic Chemical"

Uma forma de apresentação de informação estatística sobre a utilização de fármacos de uso médico-veterinário é através do sistema ATC/DDDvet. O sistema de classificação "Anatomical Therapeutic Chemical" (ATC) admite um código de identificação para cada substância ativa que se encontra licenciada no mercado, de acordo com a espécie alvo, via de administração, órgão/sistema alvo, propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas de cada substância, permitindo uma identificação rápida e simples através de consulta de um índice (disponível em https://www.whooc.no/atcvet/atcvet_index/).

Em 1968, Engel, A. e Siderius, P., realizaram um relatório do consumo de fármacos de seis países europeus entre 1966 e 1967, demonstrando as grandes diferenças do uso de fármacos entre grupos populacionais. O seu trabalho foi apresentado em Oslo em 1969, no *The Consumption of Drugs*, organizado pelo Comité Regional para a Europa da WHO. Foi acordado que era necessário um sistema de classificação de consumo de fármacos que fosse aceite internacionalmente. Investigadores noruegueses modificaram e expandiram o sistema de classificação da Associação de Pesquisa do Mercado Farmacêutico Europeu (EPHMA), surgindo o sistema ATC. Este foi reconhecido como padrão internacional para uso em estudos de utilização de fármacos em 1996. O seu objetivo é permitir a apresentação e comparação de estatística de consumo de fármacos, ou seja, é uma ferramenta para a investigação da utilização de fármacos, como propósito de melhorar o seu uso. É importante evitar a alteração de códigos ATCs e DDDs (Dose Diária Definida) ao longo do tempo, permitindo avaliar tendências de consumo sem a complicação de alterações frequentes no sistema. É de salientar que a classificação de uma substância no sistema ATC/DDD não é uma recomendação de uso, nem aplica qualquer julgamento sobre eficácia ou eficácia relativa de fármacos ou grupos de fármacos (WHO, 2017b).

O sistema ATC/DDDvet utiliza o cálculo da Dose Diária Definida para animais (DDDvet), nomeadamente suínos, bovinos de carne e de leite e de aves, como forma de avaliar o consumo de Antibióticos, ou seja, trata-se de uma unidade de medida que permite a comparação entre entidades (países, zonas, explorações). A DDDvet é indicativo da quantidade de substância ativa presente por quilograma de peso vivo por dia (Brauer et al., 2016; Hutchinson et al., 2004; WHO, 2003). O principal objetivo da determinação da DDDVet e da Dose Definida por Tratamento para animais (DCDVet - "defined course dose for animals") para produtos antimicrobianos veterinários é fornecer unidades fixas de medida padronizadas para relatar informação sobre o consumo por

espécie, tendo em consideração as variações na dosagem. Para facilitar a comparação entre países é recomendado que este sistema seja utilizado para relatar dados a nível nacional (EMA, 2015).

Em 2016, a EMA estabeleceu as DDDVet e as DCDVet para suínos, *broilers*, bovinos de carne e de leite. Foram fornecidos voluntariamente dados de nove países da UE (República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido), que representavam cerca de 65% da produção de animais para consumo dos EM da UE em 2012 (EMA, 2015, 2016b).

Segundo a EMA, DDDVet é a dose média por quilograma animal por espécie por dia e a DCDVet consiste na dose média por quilograma animal por espécie por tratamento. As unidades utilizadas dependem da via de administração da substância ativa, por exemplo, produtos orais e injetáveis são apresentados em mg/kg animal, enquanto que produtos intramamários para vacas lactantes são apresentados em unidades/teto, no caso de vacas secas em unidades/ubre, e por fim nos produtos intrauterinos em unidade/animal (EMA, 2015).

7.3 Dose Diária Animal Definida e Dose Diária Animal Utilizada

A análise de dados e quantificação do uso de antibióticos pode ser feita de diversas formas. A primeira consiste na quantidade de ingrediente ativo *per se* que é utilizado. Apesar de ser uma variável precisa implica avaliar cada antimicrobiano individualmente e depende do tamanho da população e do tipo de produção considerada (Jensen et al., 2004; Merle et al., 2014). É possível apresentar a quantidade de substância ativa através da mesma unidade de peso (Kg ou t) independentemente da espécie. No entanto, este método apenas permite uma análise realista se a quantidade de fármaco consumida estiver relacionada com o número de animais em risco. Também assume que todas as substâncias apresentam a mesma potencia terapêutica quanto se apresenta resultados por classes (Chauvin et al., 2001).

É possível estimar a frequência de aplicação de duas formas, com base em dados de vendas e consumo ou através dos registos de tratamento. Registos de dados de venda e consumo são utilizados para estimar o número de Dose Diária Animal Definida (nADD) ($nADD = \text{quantidade de substância ativa} / \text{ADD}$) (Merle et al., 2014). O principal problema do uso da Dose Diária Animal Definida (ADD) ($ADD = \text{dose recomendada} \times \text{Peso Vivo ao Tratamento}$) está na diferença das doses entre espécies. A avaliação do consumo de fármacos aprovados para diferentes espécies é por isso difícil e a comparação de consumo entre diferentes espécies é praticamente impossível (Chauvin et al., 2001).

O número de Doses Diárias Animal Utilizadas (nUDD) ($UDD = n^{\circ} \text{ de animais tratados} \times \text{ dias em tratamento} \times n^{\circ} \text{ substâncias ativas no produto}$), ou seja, o número de doses administradas, é a alternativa para estimar a frequência de administração através de registos de tratamentos. Tem por base o número de animais tratados e a duração do tratamento. A Dose Diária Utilizada (UDD) ($UDD = \text{quantidade de substância ativa} \div (n^{\circ} \text{ animais tratados} \times \text{ dias em tratamento})$) indica-nos a quantidade de substância ativa utilizada por animal e por dia. O calculo da UDD e nUDD implica a existência de registos mais pormenorizados, tal como o calculo do número de Dose Diária Prescrita (nPDD) por unidade de produção ou por código ATCVet (Merle et al., 2014). A PDD é utilizada para determinar padrões de prescrição ou quando a informação é recolhida de prescrições/receitas (Chauvin et al., 2001). Com a media de duração de tratamento, o PDD é um melhor indicador para a prevalência do uso de fármacos, mas a obtenção do PDD é difícil e a duração do tratamento raramente pode ser determinada, mesmo as dosagens de prescrições/receitas podem não corresponder à dose real administrada (Jensen et al., 2004).

Para comparar os padrões de consumo para diferentes grupos de produção, antimicrobianos, vias de administração e afeção cada valor de UDD obtido foi dividido por ADD, obtendo o rácio UDD/ADD. Valores entre 0.8 e 1.25 são considerados apropriados, enquanto que valores inferiores a 0.8 e superiores a 1.25 são considerados "abaixo da dose recomendada" e "acima da dose recomendada", respetivamente. (Ghent University, 2017; Merle et al., 2014).

A Universidade de Ghent utiliza como método de cálculo a Incidência de Tratamento (IT) ($IT = [\text{quantidade substância ativa} \div (\text{ADD ou UDD} \times \text{periodo de risco} \times \text{PVtotal})] \times 1000$), que indica quantos animais em 1000 da exploração receberam uma dose diária, dito de outra forma, permite verificar que percentagem da sua esperança de vida ou do ano se encontraram em tratamento com uma dose diária de antibiótico. A IT pode ser calculada pela UDD ou pela ADD. O período de risco indica o período em que o animal se apresentou "em risco" de receber tratamento antimicrobiano. Para animais de abate trata-se da idade de abate do mesmo, em reprodutores é preferível utilizar a duração de um ciclo reprodutivo, mas também se pode aplicar um período anual. O PVtotal é o peso vivo total dos animais da categoria considerada no momento do tratamento. É obtido pela multiplicação do peso médio no momento do tratamento pelo número de animais (Ghent University, 2017).

A frequência de tratamento (FT) ($FT = nUDD \div \text{tamanho população}$) indica quantos dias um animal se encontra em tratamento. Isto implica conhecer o número de animais na exploração por grupo (Van Rennings et al., 2015).

8. Objetivos

Uma vez que a biossegurança é sugerida como um meio para a redução do uso de antimicrobianos, este trabalho teve como propósito verificar se as explorações de suínos em Portugal com maior biossegurança apresentam um menor consumo de antimicrobianos. Também foi objetivo deste trabalho verificar se existe uma relação entre o consumo de antimicrobianos e os índices produtivos.

9. Materiais e Métodos

Foram contactados por telefone e e-mail 60 entidades (10 médicos veterinários e 50 empresas) em que foi exposto o objetivo do trabalho e foram convidados a participar de forma anónima. Numa tentativa de incentivar a participação, as entidades foram informadas que no final receberiam um documento tipo relatório com o resumo dos dados recolhidos.

Não houve critério de exclusão das explorações, apenas foi requerido que estivessem registadas como exploração de suínos.

A cada exploração foi atribuído um código contendo uma letra e um número, em que a letra se refere ao médico veterinário e o número a uma exploração pela qual é responsável.

Foram visitadas oito explorações em Portugal Continental e na Região Autónoma dos Açores. No entanto, não foi possível obter os dados de consumo de antibióticos em tempo útil da exploração C1, pelo que esta não foi analisada. As sete explorações analisadas encontravam-se localizadas por 3 regiões diferentes. Encontravam-se 3 explorações no distrito de Santarém, 2 explorações em Évora e 2 explorações localizam-se na Região Autónoma dos Açores.

As explorações participantes foram de produção intensiva e de ciclo completo fechado.

As visitas às explorações ocorreram entre 26 de Fevereiro e 15 de Maio de 2018, com a duração de cerca de 3 horas, com o acompanhamento do Médico Veterinário e o encarregado da exploração. A visita teve como propósito averiguar as condições de Biossegurança e verificar a aquisição de produtos antimicrobianos através da consulta de documentos de compra. Foi feita uma visita às instalações e no fim da visita foi preenchido uma ficha de caracterização da exploração e o questionário de biossegurança.

9.1 Avaliação de Índices Produtivos

Foi pedido às explorações que indicassem a idade de abate em dias de vida dos porcos de engorda, as taxas de mortalidade específicas em cada fase da produção, em percentagem, e a taxa de abortos, também em percentagem.

Estes dados foram preenchidos numa ficha de caracterização da exploração (Anexo 1).

9.2 Biossegurança

O valor da pontuação de Biossegurança foi obtido através do Biocheck Pig 2.1, disponível em <http://www.biocheck.ugent.be/>, que foi traduzido para português (Anexo 2). Trata-se de um questionário de 109 perguntas que fornece uma pontuação total de biossegurança e ainda uma pontuação subtotal de biossegurança interna e externa. Cada um dos subtotais é ainda subdividido em 6 componentes (Tabela 3). O Biocheck permite comparar estes valores com a média mundial (das explorações que responderam ao Biocheck) e a média do país, caso o questionário tenha sido preenchido mais de 40 vezes para o país em questão, o que não se verifica para Portugal. São fornecidos dois gráficos radar (um para biossegurança interna e outro para a externa) em que são comparados os resultados obtidos e a média mundial e nacional (Anexo 3).

Tabela 3. Componentes da Biossegurança Interna e Externa segundo o Biocheck Pig

Descrição	
Biossegurança Externa	A Compra de animais e sémen
	B Transporte de animais, remoção de chorume e cadáveres
	C Alimento, água e material
	D Pessoal e Visitas
	E Controlo de Pragas e água
	F Região e Ambiente
Biossegurança Interna	A Controlo de Doenças
	B Parto e Período de Amamentação
	C Unidade de Recria
	D Unidade de Engorda
	E Medidas entre unidades e uso de equipamento
	F Limpeza e Desinfecção

9.3 Quantificação da utilização de antimicrobianos

Foram disponibilizados os comprovativos de compra de antibióticos entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2017. Foi verificado quantas embalagens de produtos injetáveis e de administração na água de bebida foram adquiridos, assim como a quantidade de alimento medicamentoso. Foi identificado o código ATCvet para cada substância ativa e calculou-se a quantidade de substância ativa adquirida em quilogramas (Kg). Quando necessária a conversão de unidades internacionais (IU) para miligrama (mg) recorreu-se aos índices de conversão fornecidos pela ESVAC (Benzilpenicilina usou-se o índice de conversão de 1667, para a Tilosina de 1000, para a Tetraciclina de 870 e para a Colistina de 20500) (EMA, 2016d).

No caso de produtos combinados, como a Sulfadiazina/Trimetropim, Dihidroestreptomicina/Penicilina G Procaína e Lincomicina/Estreptomicina a quantidade adquirida foi obtida através da soma das substâncias ativas presentes na embalagem.

O óxido de zinco não foi contabilizado, uma vez que é considerado uma alternativa à colistina (EMA, 2017).

Foi calculado o ADD (ADD = Dose recomendada média X PV ao tratamento [220kg]) e nADD (nADD = quantidade de substancia ativa adquirida / ADD), por código ATCvet, ou seja, por substância ativa, para cada exploração. Para o calculo do ADD foi necessário obter uma dose média, que foi obtida através das médias das doses recomendadas presentes no Resumo das Características do Medicamento (RCMV) dos produtos consumidos pelas explorações. O peso médio das porcas utilizado foi de 220 Kg, como recomendado pela ESVAC (EMA, 2013).

Para motivos de comparação entre explorações calculou-se o nADD por dia por 100 porcas (nADD/100P) ($nADD/100P = [nADDt / (365 \times n^{\circ} \text{porcas})] \times 100$), ou seja, quantos tratamentos são feitos por dia na exploração por cada 100 porcas reprodutoras existentes, em que o "n° porcas" corresponde ao número de porcas reprodutoras presentes na exploração (fornecido na ficha de caracterização da exploração) e "nADDt" é o somatório dos nADD de todas as substâncias ativas.

Os gráficos de dispersão entre as diferentes variáveis, a correlação de Spearman e o valor-p foram obtidos através do RStudio 1,1456.

Para avaliar o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado a Tabela 4.

Tabela 4. Escala utilizada para avaliação da correlação de Spearman (Mukaka, 2012)

Correlação de Spearman	Força da relação
$\geq 0,9$	Muito forte
0,7 - 0,9	Forte
0,5 - 0,7	Moderada
0,3 - 0,5	Fraca
$\leq 0,3$	Desprezível

10. Resultados e Discussão

10.1 Caracterização das Explorações e Índices Produtivos

Das 60 entidades contactadas, três médicos veterinários (30% dos médicos veterinários contactados) e duas empresas (4% das empresas contactadas) demonstraram-se interessados (taxa de adesão de 8,33%), o que correspondeu a 8 explorações, sendo que 4 pertenciam ao mesmo médico veterinário.

Apesar da garantia do anonimato e a apresentação de um relatório final com a análise da informação fornecida por cada exploração, verificou-se uma enorme resistência por parte das explorações em participar no estudo. Os motivos apresentados foram falta de interesse ou falta de disponibilidade. O receio dos dados recolhidos serem apresentados à entidade reguladora e serem aplicadas represálias pelo uso de antimicrobianos pode ser apresentado como um fator para a não adesão ao estudo.

O número de porcas reprodutoras por exploração variou entre 241 e 1600 porcas, uma média de 745,86 porcas por exploração (Tabela 5).

Os Índices Produtivos (Tabela 5) considerados foram a idade de abate em dias de vida, que variou entre 105 e 182 dias (média de 163,71 dias), a taxa de mortalidade na maternidade, que variou entre 2,30% e 12,40% (média de 10,05%), a taxa de mortalidade na recria, que variou entre 0,10% e 6,00% (média de 2,50%), taxa de mortalidade na engorda, que variou entre 1,00% e 5,00% (média de 2,25%) e a taxa de abortos, que variou entre 0,80% e 4,00% (média de 1,91%).

As taxas de mortalidade apresentam elevadas variações. Este fato pode ser justificado pelo uso de diferentes fórmulas. Por exemplo, algumas explorações podem ter considerado os nados-mortos ou mumificados para cálculo da mortalidade na maternidade e outras não.

Tabela 5. Caracterização e Índices Produtivos das explorações

Característica	A1	A2	A3	A4	B1	D1	E1
Número de Porcas Reprodutoras	463	1329	800	486	241	1600	302
Idade de Abate (dias de vida)	105	180	180	182	165	154	180
Taxa de Mortalidade na Maternidade (%)	10,00	10,00	12,00	12,40	12,00	8,95	5,00
Taxa de Mortalidade na Recria (%)	2,00	4,00	6,00	3,40	0,10	0,99	1,00
Taxa de Mortalidade na Engorda (%)	1,00	2,50	2,00	5,00	3,00	1,26	1,00
Taxa de Abortos (%)	1,50	4,00	1,20	1,50	0,80	3,87	0,50

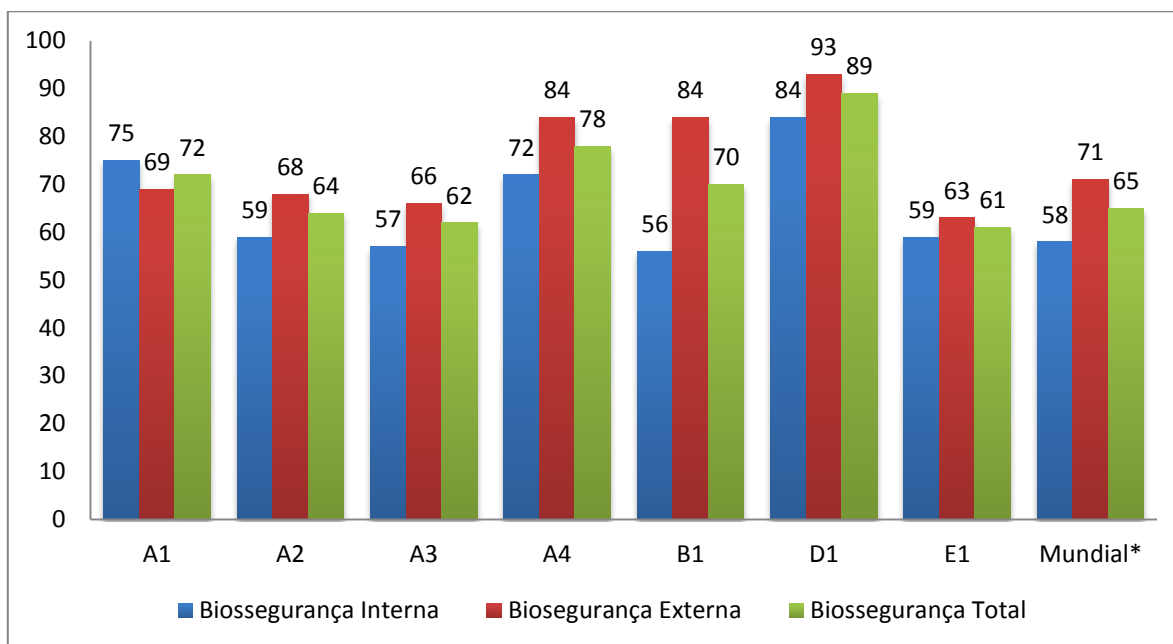
10.2 Biossegurança

O questionário de Biossegurança foi respondido pelo encarregado da exploração e pelo médico veterinário.

Os valores obtidos da pontuação de Biossegurança encontram-se representados na Gráfico 6. A média de pontuação de Biossegurança Externa foi de 74,75% (variando entre 63,00% e 93,00%), de Biossegurança Interna foi de 65,00% (variando entre 56,00% e 84,00%), e de Biossegurança Total de 70,13% (variando entre 61,00% e 89,00%). A exploração E1 apresenta a pontuação de Biossegurança Externa mais baixa (63,00%), encontrando-se abaixo da média com as explorações A1, A2 e A3. São também estas explorações que se encontram abaixo da média mundial. A pontuação de Biossegurança Externa mais elevada corresponde à exploração D1. A exploração B1 apresenta a pontuação de Biossegurança Interna de 56,00%, sendo este o valor mais baixo. Além desta, as explorações A2, A3 e E1 estão a baixo da média das explorações. Considerando a média mundial, apenas se encontram abaixo a A3 e B1. A exploração D1 apresenta a pontuação de Biossegurança Interna mais alta. A exploração com a pontuação total mais baixa é a E1, ficando a baixo da média mundial com as explorações A2 e A3. Abaixo da média das explorações encontra-se a A2, A3, B1 e E1. A exploração D1 é a que apresenta a pontuação Total mais elevada.

Optou-se pelo Biocheck pois trata-se de uma ferramenta amplamente utilizada em outros estudos (Collineau et al., 2017; Laanen et al., 2013; Postma et al., 2015, 2016, 2017; Rojo-Gimeno et al., 2016; Sjölund et al., 2016), o que permite uma comparação fidedigna com os seus resultados.

Gráfico 6. Pontuação de Biossegurança por exploração e valores médios de Portugal, obtido através do Biocheck Pig 2.1



* - valores médios mundiais fornecidos pelo site <http://www.biocheck.ugent.be/> após o preenchimento do questionário.

Os valores obtidos são coincidentes com os resultados de Laanen et al. (2013), ou seja, todas as explorações apresentam um nível de Biossegurança Externa superior à Biossegurança Interna, com a exceção da exploração A1.

As pontuações baixas de Biossegurança Interna e Externa podem ser justificadas por desconhecimento ou falta de reconhecimento do produtor na identificação de certas práticas de manejo como pontos críticos de biossegurança. Postma et al (2017), verificou que quando são sugeridas alterações na biossegurança, principalmente alterações de baixo custo (troca de agulhas mais frequente, alterações na higiene pessoal e das mãos, análise da qualidade da água), estas são bem recebidas e implementadas, surgindo aumentos da pontuação da biossegurança da exploração. Por outro lado, alterações que implicam um maior investimento (criação de novas instalações de higiene e disponibilização de pontos para lavagem de mãos e botas) são implementadas com maior dificuldade.

Os valores obtidos podem ser superiores aos reais, pois os inquiridos podem ter indicado melhores condições do que as existentes, com receio de serem penalizados ou terem a sua imagem afetada.

10.3. Substância ativa adquirida

No total, as 7 explorações adquiriram 9406,14 Kg de substâncias ativas (Gráfico 7), sendo as principais substâncias adquiridas Oxitetraciclina (QJ01AA06) (3917,4 Kg), Doxiciclina (QJ01AA02) (1798,32 Kg), Tilosina (QJ01FA90) (909,60 Kg), Sulfadoxina/Trimetropim (QJ01EW13) (897,15 Kg) e Colistina (QA07AA10) (679,72 Kg). Segundo a DGAV (2014), a principal substância adquirida para suínos foi a Oxitetraciclina, o que se encontra de acordo com os dados fornecidos pelas explorações.

A exploração D1 foi a que adquiriu mais quantidade de substâncias ativas, total de 6862,50 Kg. A exploração A2 adquiriu 1388,45 Kg, a A4 adquiriu 371,98Kg, a A1 adquiriu 351,08 Kg, a A3 adquiriu 326,31 Kg, a E1 adquiriu 105,35 Kg e a B1 adquiriu 0,48 Kg.

A quantidade das cinco principais substâncias ativas adquiridas por cada exploração encontram-se na Gráfico 8. A exploração B1 apenas adquiriu três substâncias ativas, exclusivamente para administrações individuais, enquanto que as outras explorações adquiriram entre 9 e 16 substâncias ativas diferentes, para administração individual, através da água de bebida e pela forma de alimento medicamentoso.

O alimento medicamentoso representa 98,54% do total das substâncias ativas adquiridas, sendo a substância ativa mais adquirida a Oxitetraciclina (QJ01AA06), 3913,99 Kg, como é verificado pela DGAV (2014). A Doxiciclina (QJ01AA02), 1741,82 Kg, e Tilosina (QJ01FA90), 909,14 Kg, são a segunda e terceira substâncias ativas, respetivamente, mais adquiridas pelas explorações analisadas. Quando consideradas individualmente, a substância ativa mais adquirida através do alimento medicamentoso foi a Tilmicosina (QJ01FA91) para a exploração A1 (147,67 Kg) e A4 (137,86 Kg), a Doxiciclina (QJ01AA02) para a A2 (360,72 Kg), a Tilosina (QJ01FA90) para a A3 (79,42 Kg), a Oxitetraciclina (QJ01AA06) para a D1 (3633,30 Kg) e a Associação de Oxitetraciclina (QJ01AA56) para a E1 (35,70 Kg).

Gráfico 7. Quantidade total (em Kg) de substâncias ativas de antibiótico adquirida por exploração em 2017

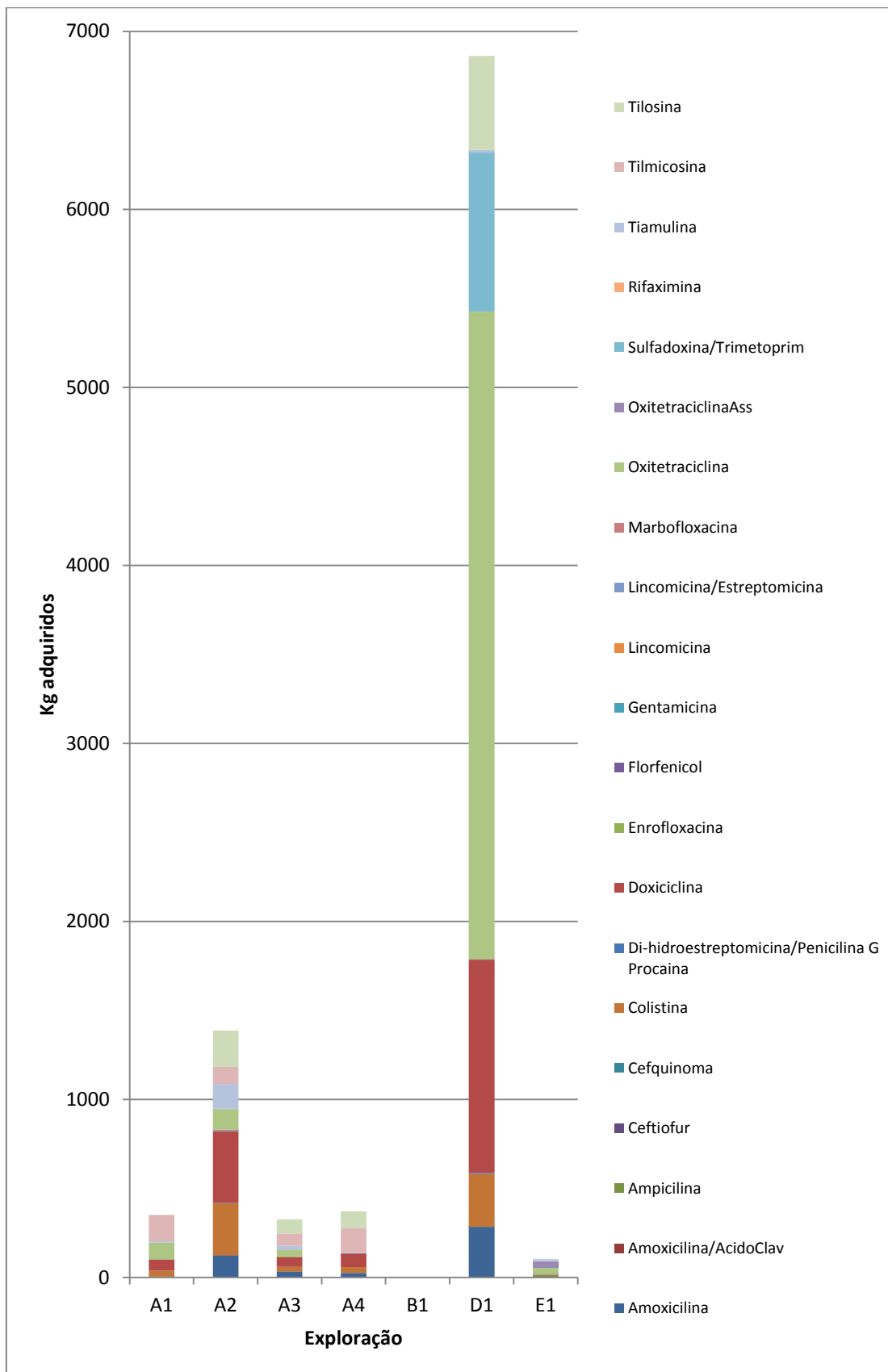
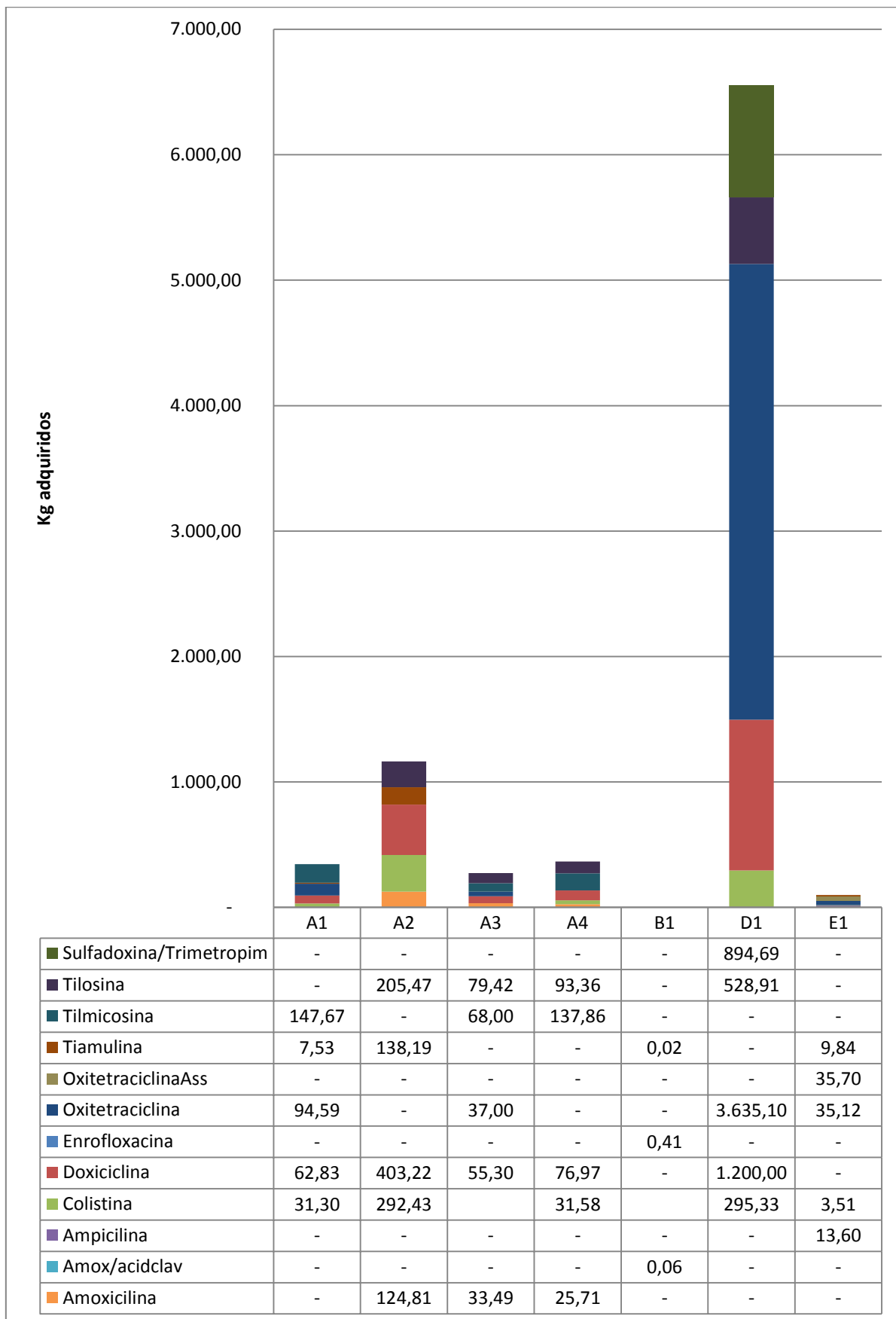


Gráfico 8. Quantidade (em Kg) das principais cinco substâncias ativas adquiridas pelas explorações em 2017



10.4. Consumo de Antibiótico

Através da Tabela 6 podemos verificar que o nADD/100P é bastante variado. A exploração B1 realizou menos de 1 tratamento por dia na exploração por cada 100 porcas em 2017, enquanto que a exploração D1 realizou mais de 390 tratamentos por dia por cada 100 porcas no mesmo período de tempo.

Tabela 6. nADD/100P por exploração em 2017

Exploração	A1	A2	A3	A4	B1	D1	E1
nADD/100P	74,08	156,02	57,66	116,01	0,99	390,46	54,16

Uma das explorações utilizava Rifaximina, na forma de um produto comercial licenciado para bovinos e equinos, na forma de espuma uterina. Uma vez que não foi possível verificar a dose para suínos não foi considerado para o cálculo do ADD.

O nADD/100P não representa quantos tratamentos sofreu cada porca, mas indica quantos tratamentos foram realizados nos animais presentes na exploração, em reprodutores, leitões e porcos de engorda, por cada 100 porcas existentes. Esta variável surgiu da necessidade de encontrar uma unidade de comparação, uma vez que não foi possível calcular o ADD por grupo de produção (reprodutores, leitão e porcos de engorda) devido à inexistência de registos de tratamento/administração por grupo de produção.

10.5. Relação entre consumo de Antibiótico e Biossegurança

Os gráficos de dispersão entre o nADD/100P e as diferentes variáveis encontram-se na Gráfico 9. O coeficiente de correlação de Spearman (indica a força da relação entre as duas variáveis) e o valor-p (indica se esta relação é significativa ou não (nível de significância de 0,05)), estão indicados na Tabela 7.

Verifica-se uma correlação positiva forte significativa entre o nADD/100P e a Biossegurança Interna. Existe uma correlação positiva moderada entre o nADD/100P e a Biossegurança Total e uma correlação positiva fraca entre o nADD/100P e a Biossegurança Externa. Estas duas últimas não são significativas.

Ao contrario do observado, Laanen et al. (2013) verificou a existência de uma correlação negativa entre a biossegurança e a incidência de tratamento em suínos, pelo que menos tratamentos profiláticos com antibióticos são administrados em explorações com uma melhor biossegurança. Laanen et al. (2013), defende que a biossegurança interna está fortemente associada com a incidência de tratamento, devido ao facto de um manejo correto dos animais doentes resulta num menor risco da infeção se transmitir a outros animais, o que resulta numa pressão de infeção menor e consequentemente um menor uso de antibióticos.

Tabela 7. Correlação de Spearman e valor-p entre o nADD/100P e as diversas variáveis

* - Valor-p <0,05

	Correlação de Spearman	Valor-p
Biossegurança Total	0,61	0,148
Biossegurança Externa	0,43	0,333
Biossegurança Interna	0,76	0,049*
Número de Porcas	0,89	0,007*
Idade de Abate	-0,04	0,937
Taxa de Mortalidade na Maternidade	-0,15	0,756
Taxa Mortalidade na Recria	0,25	0,589
Taxa Mortalidade na Engorda	0,04	0,939
Taxa de Aborto	0,92	0,003*

Segundo Postma et al. (2017), o aumento da Biossegurança permite uma redução do uso de antimicrobianos com melhores resultados produtivos. O uso elevado de antibióticos pode ser desnecessário e alterações a nível da biossegurança podem garantir a saúde animal quando os tratamentos antimicrobianos são diminuídos.

Lopes (2017) analisou 160 explorações dinamarquesas e observou uma média de biossegurança total de 76.61%, variando entre 60% e 88%, com a biossegurança externa variando entre 67% e 96% (média de 85%) e biossegurança interna variando entre 48% e 89% (média de 67%). É de notar que estes valores não diferem em muito dos valores obtidos no presente estudo. No entanto o ADD por 100 animais (ADD/100) variou entre 0,25 e 4,71 ADD/dia. Ou seja, apesar dos níveis de biossegurança entre os dois estudos serem semelhantes, o valor dos ADD são extremamente diferentes. Isto pode indicar um uso desnecessário de antimicrobianos por parte das explorações portuguesas. Este valor também pode ser justificado com a falta de monitorização do uso de antimicrobianos por uma entidade reguladora, uma vez que o programa dinamarquês "Yellow

Gráfico 9. Gráficos de dispersão entre as diferentes variáveis.

Num.Porca = Número de Porcas; Aborto = Taxa de Aborto; Biolnt = Biossegurança Interna; BioSeg = Biossegurança Total; BioExt = Biossegurança Externa;

Taxa.Recria = Taxa de Mortalidade na Recria; Idd.abate = Idade de abate; Taxa.Engorda = Taxa Mortalidade na Engorda; Taxa.Mat = Taxa Mortalidade na Maternidade;

Legenda de Cores: Vermelho - Correlação de Spearman superior a 0,50; Azul - Correlação de Spearman entre 0,26 e 0,49; Amarelo - Correlação de Spearman inferior a 0,25.



Card" impunha um limite de 4,3 ADD/dia em 2014 onde apenas duas explorações das 157 analisadas ultrapassava este valor (Lopes, 2017).

A exploração B1 apresenta um nADD/100P de 0,99 e uma pontuação de Biossegurança total de 70. A exploração A1 é a que apresenta uma pontuação de Biossegurança mais próxima, de 71%, mas possui um nADD/100P de 74,08. Verifica-se uma grande diferença no número de tratamentos realizados. Quando se compara os índices produtivos a exploração A1 apresenta uma taxa de mortalidade na maternidade de 10%, uma taxa de mortalidade na recria de 2%, uma taxa de mortalidade na engorda de 3% e uma taxa de abortos de 1,5%. A exploração B1 apresenta uma taxa de mortalidade na maternidade e na engorda superiores (12% e 3% respetivamente), mas uma taxa de mortalidade na recria e uma taxa de abortos inferiores (0,1% e 0,8%). Observa-se que é possível a redução do consumo de antibióticos sem comprometer os índices produtivos, pelo menos em algumas áreas. Quando questionada pelo uso de antibióticos, a exploração B1 afirmou apenas administrar enrofloxacina às porcas após o parto e enrofloxacina aos leitões recém nascidos.

A aplicação de alterações na biossegurança interna são intervenções consideradas simples (melhores protocolos de higiene, linhas de trabalho corretas, dos animais mais jovens para os mais velhos), pelo que devem ter elevada consideração aquando da redução do uso de antibióticos (Postma et al., 2016).

A redução do uso de antimicrobianos, acompanhado de um aumento na biossegurança, programa vacinal otimizado e práticas de manejo adequadas, permite uma redução dos custos de produção, principalmente a nível de tratamento profilático em leitões. Desta forma, a substituição de práticas de manejo, em especial de biossegurança e a aplicação de vacinas, permite uma redução de antimicrobianos com redução dos custos de produção (Rojo-Gimeno et al., 2016). Este fator pode ser utilizado como motivador junto dos produtores para a redução de antimicrobianos e a substituição dos mesmos por práticas de biossegurança e vacinas.

10.6. Relação entre consumo de Antibiótico e os Índices Produtivos

Não se verificou correlação entre o nADD/100P e a idade de abate, a taxa de mortalidade na maternidade, na recria ou na engorda. Por outro lado, existe uma correlação positiva muito forte entre o nADD/100P e a taxa de aborto (Tabela 7).

Antibióticos como macrólidos, quinolonas, tetraciclina, sulfonamidas e metronidazol são administrados para o tratamento concomitante, metafilaxia/profilaxia de doenças infetocontagiosas que provocam aborto ou problemas reprodutivos por infeções inespecíficas do aparelho genital.

A ideia de que um maior uso de antimicrobianos permite índices produtivos melhores, incluindo a menor mortalidade, foi refutada por Postma et al. (2016). Desta forma, o uso de antimicrobianos não deve ser considerado como um método para melhorar os índices produtivos de uma exploração.

10.7. Consumo de Antibiótico por modo de administração

Existe uma variação do nADD/100P conforme o modo de administração dos antibióticos (Gráfico 10 e 11). No que se refere aos antibióticos administrados individualmente, a exploração A1 é a que apresenta um nADD/100P mais baixo, sendo a exploração D1 a que tem um valor mais elevado. Para os produtos administrados através da água de bebida, a exploração A1 e A2 apresentam os valores de nADD/100P mais baixos e mais elevados, respetivamente. Para os antibióticos administrados através do alimento medicamentoso, a exploração A3 apresenta o nADD/100P mais baixo e a D1 o mais elevado.

Gráfico 10. nADD/100P por modo de administração para cada exploração

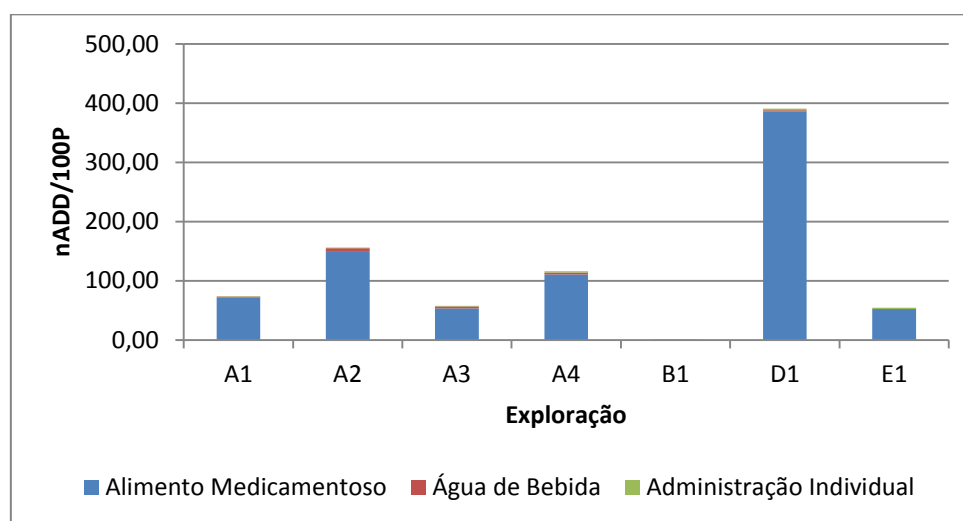
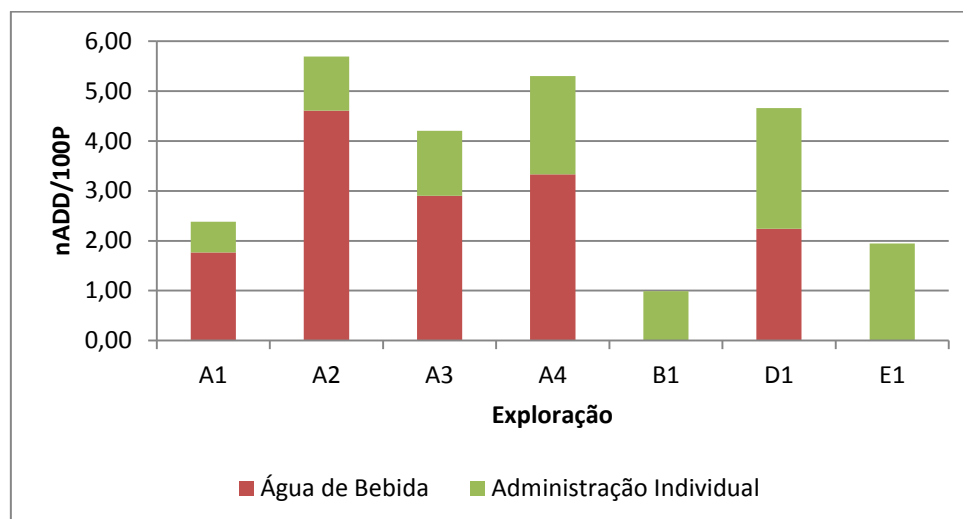


Gráfico 11. nADD/100P para administração individual e através da água de bebida



10.8. Consumo de Antibiótico por Região

A Tabela 8 permite verificar os valores de nADD/100P total e por via de administração para cada região.

Os Açores apresentam o nADD/100P total mais elevado, assim como para o nADD/100P por administração no alimento medicamentoso. O nADD/100P na água de bebida mais baixo também ocorre nesta região. A região de Évora apresenta o nADD/100P na água de bebida mais elevado e o nADD/100P por administração individual mais baixo, enquanto que Santarém apresenta o nADD/100P total e por administração no alimento medicamentoso mais baixos.

Tabela 8. Variação do nADD/100P por região e modo de administração

Região	nADD/100P total	nADD/100P administração individual	nADD/100P água de bebida	nADD/100P alimento medicamentoso
Açores	355,27	2,30	1,89	350,96
Évora	132,22	1,07	3,90	127,25
Santarém	78,22	1,30	2,72	74,19

10.9. Consumo de Antibiótico de Importância Crítica

Uma vez que os antimicrobianos de importância crítica são indicadores secundários de consumo, foi calculado o nADD/100P de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (código ATCvet QJ01DD, QJ01DE, QJ51DD e QJ51DE), de quinolonas (código ATCvet QJ01MA, QJ01MB e QJ01RA96), de fluoroquinolonas (código ATCvet QJ01MA), e de polimixinas (código ATCvet QJ01XB, QJ51XB01, QG51AG07 e QA07AA10). Verificou-se que as cefalosporinas de 3ª e 4ª geração adquiridas pelas explorações foram ceftiofur (código ATCvet QJ01DD90) e cefquinoma (código ATCvet QJ01DE90), as quinolonas foram enrofloxacin (código ATCvet QJ01MA90) e marbofloxacin (código ATCvet QJ01MA93). As fluoroquinolonas adquiridas corresponderam à totalidade das quinolonas para todas as explorações. A única Polimixina adquirida foi a colistina (código ATCvet QA07AA10). Na Tabela 9 encontram-se nADD/100P dos antibióticos de importância crítica adquiridos por cada exploração.

Tabela 9. nADD/100P por classe de antibiótico de importância crítica adquiridos por exploração

	A1	A2	A3	A4	B1	D1	E1
Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração	0,05	-	0,11	0,36	-	0,11	-
Quinolonas (Fluoroquinolonas)	0,02	1,30	1,12	1,30	0,95	0,69	0,49
Polimixinas	14,03	45,67	6,63	13,49	-	47,82	5,51

É possível verificar que todas as explorações administram antibióticos de importância crítica. As cefalosporinas de 3ª e 4ª geração não são administradas nas explorações A2, B1 e E1, variando o nADD/100p entre 0,05 e 0,36. As polimixinas apenas não são administradas na exploração B1 e o nADD/100P varia entre 5,51 e 4,82. As quinolonas são administradas em todas as explorações e o nADD/100P varia entre 0,95 e 0,02.

O nADD/100P da exploração B1 é de 0,99, pelo que se consta que a maior parte das suas administrações são de antibióticos de importância crítica, nomeadamente enrofloxacin.

Estes antibióticos encontram-se no grupo de antibióticos com a maior prioridade na lista de Antibióticos de Importância Crítica para a Medicina Humana da WHO (2017a). É importante reavaliar se o seu uso é necessário, procurar a sua substituição por substâncias ativas menos críticas ou identificar a causa da sua necessidade e eliminá-la.

Nem todos os fármacos entregues numa exploração são utilizados e por vezes as aplicações não estão de acordo com as indicações do fabricante, pelo que a melhor forma de obter informação precisa sobre o uso dos fármacos é ao nível da exploração. A monitorização das práticas ao nível

do utilizador fornece informação essencial na indicação de necessidade de formação específica de um determinado sector. A recolha desta informação é mais trabalhosa e dispendiosa, em comparação com os dados de consumo total de fármacos ou de vendas, fornecidos por farmacêuticas ou distribuidores autorizados, por isso, a informação recolhida tende a ser insuficiente (Pardon et al., 2012).

A recolha dos dados de consumo de antibióticos revelou-se trabalhosa e difícil. Em nenhuma exploração se verificou a existência de um registo único dos seus consumos, tendo sido necessário consultar as faturas/recibos uma a uma de todo o ano de 2017. Outras explorações apresentaram uma listagem mensal das suas aquisições, mas mesmo assim implica a procura e identificação dos produtos antimicrobianos.

Era objetivo desde trabalho o cálculo da UDD, nUDD e FT. No entanto tal não foi possível, pois não existiam registos de tratamento, ou seja, quantos animais foram tratados, com que produto, qual a dose administrada e qual a duração do tratamento. Quando questionados pelo uso individual, os médicos veterinários e os encarregados das explorações responderam que os produtos são administrados conforme a bula quando necessário, não sendo indicado quantos animais receberam tratamento. Desta forma, o cálculo da UDD, nUDD e FT foi impossível, uma vez que a sua fórmula obriga à identificação do número de animais que receberam tratamento.

Durante a fase de planeamento deste trabalho, na seleção do método de recolha de dados do consumo de antimicrobianos, foi colocada a hipótese de consultar o Livro de Registo de Medicamentos na Exploração Pecuária, tendo por base legal o Regulamento (CE) nº178/2002, o Decreto-Lei nº148/2008 de 29 de julho e o Despacho nº327/2009. No entanto, este método foi descartado, pois após a consulta de médicos veterinários, verificou-se que este registo não é fiável, uma vez que uma parte considerável das administrações não são registadas. É necessário sensibilizar os médicos veterinários, encarregados de exploração e produtoras para que estes registos sejam realizados de forma adequada ou encontrar um método alternativo.

Para melhores registos é necessário a criação de uma plataforma, de preferência eletrónica e associada à prescrição de receitas, em que a quando da prescrição eletrónica sejam recolhidos os dados necessários à entidade reguladora para averiguar as quantidades adquiridas a nível nacional, regional, por exploração ou por médico veterinário. Assim, é necessário a recolha de dados como a data de venda/aquisição, a origem do produto (fornecedor, fábrica de rações, farmácia, médico veterinário prescriptor), o recetor (código de identificação da exploração), espécie a que se destina o produto, idade e número de animais a receber tratamento, nome comercial do produto, quantidade adquirida (número de embalagens, volume da embalagem), substância ativa (código ATCvet), via de administração e forma farmacêutica, indicação médica (afeção a tratar) e duração do tratamento. Para simplificar o preenchimento, dados relativos ao produto (substância

ativa, código ATCvet, via de administração, forma farmacêutica, via de administração) podem ser de preenchimento automático após a seleção do produto. Esta sugestão é feita com base nos trabalhos feitos por Jensen et al. (2004) e Merle et al. (2014).

A identificação do consumo de antimicrobianos por exploração deve ser feita e deve ser estabelecido um limite que não deve ser atingido pelas explorações de todo o país num prazo a definir. É sugerido uma análise profunda do programa dinamarquês "Yellow Card", programa que permitiu uma redução drástica do consumo de antimicrobianos por parte das explorações dinamarquesas. Entre a receção do aviso e a emissão do "Yellow Card", ambos em 2010, verificou-se uma redução do consumo em 10% (Jensen et al., 2014).

É necessário averiguar se este método pode ser aplicado em Portugal, numa tentativa de diminuir o uso de antimicrobianos na produção animal e responsabilizar os produtores e médicos veterinários pelas suas práticas em relação aos antimicrobianos, uma vez que se trata de um tema atual e urgente.

Tendo em conta que as explorações analisadas correspondem a uma amostra de conveniência e não são uma amostra representativa do país, é necessário uma análise mais profunda deste tema, para averiguar qual o consumo real de antimicrobianos pelas explorações de suínos em Portugal. Deve-se também averiguar-se que substâncias ativas são utilizados em cada grupo de animais (reprodutoras, leitões e porcos de engorda), a sua via de administração e UDD e nUDD.

11. Conclusão

As resistências a antimicrobianos são um dos assuntos mais atuais e de caráter urgente da atualidade. O número de isolados de diferentes estirpes susceptíveis a diferentes substâncias ativas está muito abaixo do desejável, sendo o número de isolados multirresistentes muito elevado, o que pode comprometer gravemente o tratamento de infeções num futuro próximo, tanto em animais como em seres humanos.

O consumo de antibióticos ao nível da exploração encontra-se mal documentado em Portugal. É urgente a implementação de um sistema de monitorização e vigilância de consumo de antimicrobianos, de preferência em plataforma eletrónica reduzindo o trabalho administrativo.

Nas explorações analisadas, as que apresentam maior biossegurança são também as que apresentam um maior número de administrações nos seus animais. Este fator não coincide com a literatura existente, pelo que deve ser feita uma investigação mais aprofundada e representativa com objetivo de verificar estes dados e tentar identificar a sua causa.

O número de tratamentos realizados apenas demonstrou relação com a taxa de abortos, não interferindo com os outros índices produtivos. Este facto pode ter origem nos abortos de origem infecciosa, que implicam um tratamento com antibiótico.

O alimento medicamentoso é o modo de administração preferida, sendo a forma como são realizadas a maior parte das administrações em suínos. Também se observa uma grande disparidade entre o número de administrações entre regiões e a via de administração. Infelizmente, todas as explorações recorrem a antibióticos de importância crítica, sendo necessário, de preferência, eliminar a sua utilização do menor período de tempo possível.

Em suma, é necessário que se realize uma maior fiscalização do consumo de antibióticos e que se atue junto dos produtores e médicos veterinários para implementar medidas que promovam a redução da administração de antibióticos.

12. Bibliografia

- Aarestrup, F. M. (2012). Sustainable farming: Get pigs off antibiotics. *Nature*, 486(7404), 465–466. <http://doi.org/10.1038/486465a>
- Aarestrup, F. M., Jensen, V., Emborg, H., Jacobsen, E., & Wegener, H. C. (2010). Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. *American Journal of Veterinary Research*, 71(7), 726–733. <https://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.71.7.726>
- Al-momany, N. H. (2009). Adherence to International Antimicrobial Prophylaxis. *Journal of Managed Care Pharmacy JMCP April*, 15(3). <http://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2009.15.3.262>
- Alban, L., Dahl, J., Andreasen, M., Petersen, J. V., & Sandberg, M. (2013). Possible impact of the “yellow card” antimicrobial scheme on meat inspection lesions in Danish finisher pigs. *Preventive Veterinary Medicine*, 108(4), 334–341. <http://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.11.010>
- Alcock, R. E., Sweetman, A., & Jones, K. C. (1999). What Do We Know about Antibiotics in the Environment? In *Chemosphere* (Vol. 38, pp. 2247–2262). [http://doi.org/10.1016/S0045-6535\(98\)00444-5](http://doi.org/10.1016/S0045-6535(98)00444-5)
- Alexy, R., Schöll, A., Kümpel, T., & Kümmerer, K. (2001). What Do We Know about Antibiotics in the Environment. *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, 209–221. http://doi.org/10.1007/978-3-662-09259-0_17
- Alfredson, D. A., & Korolik, V. (2007). Antibiotic resistance and resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *FEMS Microbiology Letters*. <http://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00935.x>
- Best, P. (2000). Adding acids to swine diets. *Feed Management*, 51(5), 19–22.
- Blanchard, P., & Wright, F. (2000). Less buffering ...more enzymes and organic acids. *Pig Progr*, 16(3), 23–25.
- Brauer, R., Ruigómez, A., Downey, G., Bate, A., Rodriguez, L. A., Huerta, C., ... Klungel, O. (2016). Prevalence of antibiotic use: A comparison across various European health care data sources. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 25(S1), 11–20. <http://doi.org/10.1002/pds.3831>
- BVA. (2017). BVA Responsible use of antimicrobials in veterinary practice - The 7 - point plan. <http://doi.org/10.1136/vr.h2438>
- Callaway, T. R., Edrington, T. S., Anderson, R. C., Harvey, R. B., Genovese, K. J., Kennedy, C. N., ... Nisbet, D. J. (2008). Probiotics, prebiotics and competitive exclusion for prophylaxis against bacterial disease. *Animal Health Research Reviews*, 9(02), 217–225. <http://doi.org/10.1017/S1466252308001540>
- Campagnolo, E. R., Johnson, K. R., Karpati, A., Rubin, C. S., Kolpin, D. W., Meyer, M. T., Esteban, J. E., Currier, R. W., Smith, K., Thu, K. M., McGeehin, M. (2002). Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. *Science of the Total Environment*, 299(1–3), 89–95. [http://doi.org/10.1016/S0048-9697\(02\)00233-4](http://doi.org/10.1016/S0048-9697(02)00233-4)

- Casewell, M., Friis, C., Marco, E., McMullin, P., & Phillips, I. (2003). The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(2), 159–161. <http://doi.org/10.1093/jac/dkg313>
- Castillo-López, R. I., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Leyva-López, N., López-Martínez, L. X., & Heredia, J. B. (2017). Natural alternatives to growth-promoting antibiotics (GPA) in animal production. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 27(2), 349–359. https://www.researchgate.net/profile/Erick_Gutierrez-Grijalva/publication/316671322_Natural_alternatives_to_growth-promoting_antibiotics_GPA_in_animal_production/links/5911e420aca27200fe3d8f40/Natural-alternatives-to-growth-promoting-antibiotics-GPA-in-an
- Cerchiarì, E. (2000). Active matrix technology making more of acids. *Pig Progr*, 16(4), 34–35.
- Chauvin, C., Madec, F., Guillemot, D., & Sanders, P. (2001). The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. *Veterinary Research*. <http://doi.org/10.1051/vetres:2001145>
- CLSI. (2013). Document VET01-A4: Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 7(July), 74. https://clsi.org/media/1531/vet01a4_sample.pdf
- Collineau, L., Rojo-Gimeno, C., Léger, A., Backhans, A., Loesken, S., Nielsen, E. O., ... Krebs, S. (2017). Herd-specific interventions to reduce antimicrobial usage in pig production without jeopardising technical and economic performance. *Preventive Veterinary Medicine*, 144(144), 167–178. <http://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.05.023>
- Conly, J. M., & Johnston, B. L. (2005). Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. <http://doi.org/10.1155/2005/892058>
- Cranwell, H. (1999). Can vaccines replace antibiotics? Manipulating Pig Production VII. In *Proceedings of the Seventh Biennial Conference of the Australasian Pig Science Association (APSA), Adelaide, Australia*.
- Cuny, C., Friedrich, A., Kozytska, S., Layer, F., Nübel, U., Ohlsen, K., ... Witte, W. (2010). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in different animal species. *International Journal of Medical Microbiology*. <http://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.11.002>
- Danmap. (2016). *Danmap 2016 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark*. https://www.danmap.org/~/_media/Projekt_sites/Danmap/DANMAP_reports/DANMAP_2016/DANMAP_2016_web.ashx
- DGAV. (2013). Plano de Ação Nacional para a Redução de Uso de Antibióticos nos Animais. <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV>
- DGAV. (2014). Relatório nacional de monitorização do consumo de antimicrobianos: Portugal 2014.
- Doyle, M. E. (2001). Alternatives to Antibiotic Use for Growth Promotion in Animal Husbandry, (April). https://www.iatp.org/files/Alternatives_to_Antibiotic_Use_for_Growth_Prom.pdf
- Dunlop, R. H., McEwen, S. A., Meek, A. H., Friendship, R. A., Clarke, R. C., & Black, W. D. (1998). Antimicrobial drug use and related management practices among Ontario swine producers. *Canadian Veterinary Journal*, 39(2), 87–96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1539899/pdf/canvetj00148-0025.pdf>

- ECDC, EFSA, & CVMP. (2017). ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. *EFSA Journal*, 15(10). <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5017>
- Economou, V., & Gousia, P. (2015). Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infection and Drug Resistance*. Dove Press. <http://doi.org/10.2147/IDR.S55778>
- EFSA. (2009). Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008 - Part A: MRSA prevalence estimates. *EFSA Journal*, 7(11), 1376. <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1376>
- EFSA, & ECDC. (2017). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. *Eurosurveillance*. <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4694>
- Elmund, G. K., Morrison, S. M., Grant, D. W., & Nevins, M. P. (1971). Role of excreted chlortetracycline in modifying the decomposition process in feedlot waste. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 6(2), 129–132. <http://doi.org/10.1007/BF01540093>
- EMA. (2013). 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. *EMA/286416/2012-Rev.1*, 44(October), 1–29. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136456.pdf
- EMA. (2014). *Answers to the request for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf
- EMA. (2015). Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDDvet) and defined course dose for animals (DCDvet), 44(March), 68. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500188890.pdf
- EMA. (2016a). CVMP strategy on antimicrobials 2016-2020. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/10/WC500214901.pdf
- EMA. (2016b). Defined daily doses for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet): European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC), 44(April). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205410.pdf
- EMA. (2016c). Draft ESVAC Vision and Strategy 2016-2020, 1–7. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204522.pdf
- EMA. (2016d). European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) Web Based Sales Data and Animal Population Data Collection Protocol (version 2). *European Medicines Agency*, 44(June), 1–15.

- EMA. (2016e). Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. <http://doi.org/EMA/755938/2012>
- EMA. (2017). Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. Seventh ESVAC report, *EMA/184855*, 182. <http://doi.org/10.2809/676974>
- Endtz, H., Ruijs, G. J., Van Klingeren, B., Jansen, W. H., Van Der Reyden, T., & Mouton, P. R. (1991). Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *27*(2), 199–208. <http://doi.org/10.1093/jac/27.2.199>
- Espinosa-Gongora, C., Broens, E. M., Moodley, A., Nielsen, J. P., & Guardabassi, L. (2012). Transmission of MRSA CC398 strains between pig farms related by trade of animals. *Veterinary Record*, *170*(22), 564. <http://doi.org/10.1136/vr.100704>
- Comissão Europeia. DECISÃO DE EXECUÇÃO DA COMISSÃO de 12 de novembro de 2013 relativa à vigilância e comunicação de dados sobre a resistência antimicrobiana em bactérias zoonóticas e comensais (2013). <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013D0652&from=EN>
- Foley, S. L., & Lynne, A. M. (2008). Food animal-associated Salmonella challenges: pathogenicity and antimicrobial resistance. *Journal of Animal Science*, *86*(14 Suppl). <http://doi.org/10.2527/jas.2007-0447>
- Gänzle, M. G., Hertel, C., Van Der Vossen, J. M. B. M., & Hammes, W. P. (1999). Effect of bacteriocin-producing lactobacilli on the survival of Escherichia coli and Listeria in a dynamic model of the stomach and the small intestine. *International Journal of Food Microbiology*, *48*(1), 21–35. [http://doi.org/10.1016/S0168-1605\(99\)00025-2](http://doi.org/10.1016/S0168-1605(99)00025-2)
- Geary, T. M., Brooks, P. H., Beal, J. D., & Campbell, A. (1999). Effect on weaner pig performance and diet microbiology of feeding a liquid diet acidified to pH 4 with either lactic acid or through fermentation with *Pediococcus acidilactici*. *JOURNAL OF THE SCIENCE OF FOOD AND AGRICULTURE*, *79*(4), 633–640. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(19990315\)79:4<633::AID-JSFA231>3.3.CO;2-C](http://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0010(19990315)79:4<633::AID-JSFA231>3.3.CO;2-C)
- Gebert, S., Bee, G., Pfirter, H., & Wenk, C. (1999). Phytase and vitamin E in the feed of growing pigs: 1. Influence on growth, mineral digestibility and fatty acids in digesta. *J Anim Physiol Anim Nutr*.
- Gebreyes, W. A., & Altier, C. (2002). Molecular Characterization of Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Serovar Typhimurium Isolates from Swine. *Journal of Clinical Microbiology*, *40*(8), 2813–2822. <http://doi.org/10.1128/JCM.40.8.2813-2822.2002>
- Genovese, K. J., Anderson, R. C., Harvey, R. B., Callaway, T. R., Poole, T. L., Edrington, T. S., ... Nisbet, D. J. (2003). Competitive exclusion of *Salmonella* from the gut of neonatal and weaned pigs. *Journal of Food Protection*, *66*(8), 1353–1359. <http://doi.org/10.4315/0362-028X-66.8.1353>
- Ghent University. (2017). ABcheck. Retrieved November 12, 2017, from <http://www.abcheck.ugent.be/v2/home/>
- Gibreel, A., & Taylor, D. E. (2006). Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. <http://doi.org/10.1093/jac/dkl210>
- Giedraitienė, A., Vitkauskienė, A., Naginienė, R., & Pavilionis, A. (2011). Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. *Medicina*, *47*(3), 137–146.

<https://publications.lsmuni.lt/object/elaba:5403695/>

- Giguère, S., Prescott, J. F., & Dowling, P. M. (2013). Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. In *Wiley Blackwell* (5th ed., pp. 553–568). <http://doi.org/10.1002/9781118675014>
- Grela, E. R., Krusinski, R., & Matras, J. (1998). Efficacy of diets with antibiotic and herb mixture additives in feeding of growing-finishing pigs. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 7, 171–175.
- Hanson, N. D. (2002). Unusual *Salmonella enterica* serotype Typhimurium isolate producing CMY-7, SHV-9 and OXA-30 beta-lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(6), 1011–1014. <http://doi.org/10.1093/jac/dkf052>
- Harada, T., Kawahara, R., Kanki, M., Taguchi, M., & Kumeda, Y. (2012). Isolation and characterization of vanA genotype vancomycin-resistant *Enterococcus cecorum* from retail poultry in Japan. *International Journal of Food Microbiology*, 153(3), 372–377. <http://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.11.029>
- Haroche, J., Allignet, J., Aubert, S., Van Den Bogaard, A. E., & El Solh, N. (2000). satG, conferring resistance to streptogramin A, is widely distributed in *Enterococcus faecium* strains but not in staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(1), 190–191. <http://doi.org/10.1128/AAC.44.1.190-191.2000>
- Hayes, J. R., English, L. L., Carter, P. J., Lee, K. Y., Wagner, D. D., David, G., ... White, D. G. (2003). Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Enterococcus* Species Isolated from Retail Meats. *APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY*, 69(12), 7153–7160. <http://doi.org/10.1128/AEM.69.12.7153>
- Hill, G. M., Cromwell, G. L., Crenshaw, T. D., Dove, C. R., Ewan, R. C., Knabe, D. A., ... Layman, D. K. (2000). Growth promotion effects and plasma changes from feeding high dietary concentrations of zinc and copper to weanling pigs (regional study). *Journal of Animal Science*, 78(4), 1010–1016. <http://doi.org/10.2527/2000.7841010x>
- Holm, A. (1996). Zinc oxide in treating *E. coli* diarrhea in pigs after weaning. *Contin Ed Practic Vet*, 18(1).
- Hooper, D. C. (2002, September). Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *Lancet Infectious Diseases*. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00369-9](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00369-9)
- Hutchinson, J. M., Patrick, D. M., Marra, F., Ng, H., Bowie, W. R., Heule, L., ... Monnet, D. L. (2004). Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can. J. Infect. Dis.*, 15(1), 29–35. <http://doi.org/10.1007/s15010-008-7462-z>
- Huttner, A., Harbarth, S., Carlet, J., Cosgrove, S., Goossens, H., Holmes, A., ... Pittet, D. (2013). Antimicrobial resistance: A global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. <http://doi.org/10.1186/2047-2994-2-31>
- Huttner, B., Harbarth, S., & Nathwani, D. (2014). Success stories of implementation of antimicrobial stewardship: A narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12803>
- Jahreis, G., Kraft, J., Tischendorf, F., Schöne, F., & Von Loeffelholz, C. (2000). Conjugated linoleic acids: Physiological effects in animal and man with special regard to body composition. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 102(11), 695–703.

[http://doi.org/10.1002/1438-9312\(200011\)102:11<695::AID-EJLT695>3.0.CO;2-J](http://doi.org/10.1002/1438-9312(200011)102:11<695::AID-EJLT695>3.0.CO;2-J)

- Jassim, S. A. A., & Limoges, R. G. (2017). *Bacteriophages: Practical applications for nature's biocontrol*. *Bacteriophages: Practical Applications for Nature's Biocontrol*. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-54051-1>
- Jensen, V. F., de Knecht, L. V., Andersen, V. D., & Wingstrand, A. (2014). Temporal relationship between decrease in antimicrobial prescription for Danish pigs and the "Yellow Card" legal intervention directed at reduction of antimicrobial use. *Preventive Veterinary Medicine*, *117*(3–4), 554–564. <http://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.08.006>
- Jensen, V. F., Jacobsen, E., & Bager, F. (2004). Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Preventive Veterinary Medicine*, *64*(2–4), 201–215. <http://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2004.04.001>
- Joerger, R. (2003). Alternatives to antibiotics: bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages. *Poultry Science*, *82*(4), 640–647. <http://doi.org/10.1093/ps/82.4.640>
- Jørgensen, P. S., Wernli, D., Carroll, S. P., Dunn, R. R., Harbarth, S., Levin, S. A., So, A. D., Schlüter, M., Laxminarayan, R. (2016). Use antimicrobials wisely. *Nature*, *537*(7619), 159–61. <http://doi.org/10.1038/537159a>
- Kemme, P. A., Jongbloed, A. W., Mroz, Z., Kogut, J., & Beynen, A. C. (1999). Digestibility of nutrients in growing-finishing pigs is affected by *Aspergillus niger* phytase, phytate and lactic acid levels 1. Apparent ileal digestibility of amino acids. *Livestock Production Science*, *58*(2), 107–117. [http://doi.org/10.1016/S0301-6226\(98\)00203-6](http://doi.org/10.1016/S0301-6226(98)00203-6)
- Kemper, N. (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*. <http://doi.org/10.1016/j.ecolind.2007.06.002>
- Khanna, T., Friendship, R., Dewey, C., & Weese, J. S. (2008). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Veterinary Microbiology*, *128*(3–4), 298–303. <http://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.10.006>
- Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, M. E., Zaugg, S. D., Barber, L. B., & Buxton, H. T. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environmental Science and Technology*, *36*(6), 1202–1211. <http://doi.org/10.1021/es011055j>
- Koluman, A., & Dikici, A. (2013). Antimicrobial resistance of emerging foodborne pathogens: Status quo and global trends. *Critical Reviews in Microbiology*, *39*(1), 57–69. <http://doi.org/10.3109/1040841X.2012.691458>
- Laanen, M., Persoons, D., Ribbens, S., de Jong, E., Callens, B., Strubbe, M., Maes, D., Dewulf, J. (2013). Relationship between biosecurity and production/antimicrobial treatment characteristics in pig herds. *Veterinary Journal*, *198*(2), 508–512. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.029>
- Lamberts, F. (1999). Vitamin E as potential agent to control diseases on pig farms - a field trial [Dutch]. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde*, *122*(7), 190–192.
- Landers, T. F., Cohen, B., Wittum, T. E., & Larson, E. L. (2012). A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential. *Public Health Reports*, *127*(1), 4–22. <http://doi.org/10.1177/003335491212700103>
- Langhammer, J. P. (1989). Untersuchungen zum Verbleib antimikrobiell wirksamer Arzneistoffe als Rückstände in Gülle und im landwirtschaftlichen Umfeld. *PhD Dissertation, Universität Bonn, Germany, p. 138*.

- Lantbrukshögskolan, T. (1980). *Swedish journal of agricultural research. Swedish Journal of Agricultural Research* (Vol. 10). Agricultural College of Sweden; [distributed by] Almquist & Wiksell Periodical Co., Stockholm. <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=SE8920031>
- Letellier, A., Messier, S., Lessard, L., & Quessy, S. (2000). Assessment of various treatments to reduce carriage of Salmonella in swine. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 64(1), 27–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680653>
- Levy, S. B. (1997). Antibiotic resistance: an ecological imbalance. *Ciba Found.Symp.*, 207(0300–5208 (Print)), 1–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9189631>
- Levy, S. B. (2001). Antibiotic Resistance: Consequences of Inaction. *Clinical Infectious Diseases*, 33(s3), S124–S129. <http://doi.org/10.1086/321837>
- Levy, S. B. (2002). Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. *Levy, Stuart B*, 49(1), 25–30. <http://doi.org/10.1093/jac/49.1.25>
- Lhermie, G., Gröhn, Y. T., & Raboisson, D. (2017). Addressing Antimicrobial Resistance: An Overview of Priority Actions to Prevent Suboptimal Antimicrobial Use in Food-Animal Production. *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media SA. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02114>
- Lin, D. M., Koskella, B., & Lin, H. C. (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(3), 162–173. <http://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162>
- Lobo, P. (1999). The effect of carnitine. *Feed Management*, 50(8), 27–28.
- Lopes, R. (2017). *THE NETWORK OF ASSOCIATIONS BETWEEN ANTIMICROBIAL CONSUMPTION, BIOSECURITY, VACCINATION AND PRODUCTION: AN ANALYSIS OF DANISH SOW HERDS USING ADDITIVE BAYESIAN NETWORKS*. Universidade de Lisboa, Mestrado Integrado em Medicina Veterinária.
- Lowy, F. D. (2003). Antimicrobial resistance: The example of Staphylococcus aureus. *Journal of Clinical Investigation*. <http://doi.org/10.1172/JCI200318535>
- Marshall, B. M., & Levy, S. B. (2011). Food animals and antimicrobials: Impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews*. <http://doi.org/10.1128/CMR.00002-11>
- Mcdermott, P. (2015). NARMS 2015 Integrated Report. Retrieved from <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM581468.pdf>
- McEwen, S. A., & Fedorka-Cray, P. J. (2002). Antimicrobial use and resistance in animals. *Clinical Infectious Diseases*, 34(Suppl 3), S93–S106. <http://doi.org/10.1086/340246>
- Mellor, S. (2000). Herbs and spices promote health and growth. *Pig Progress*, 16(4).
- Merle, R., Robanus, M., Hegger-Gravenhorst, C., Mollenhauer, Y., Hajek, P., Käsbohrer, A., ... Kreienbrock, L. (2014). Feasibility study of veterinary antibiotic consumption in Germany - comparison of ADDs and UDDs by animal production type, antimicrobial class and indication. *BMC Veterinary Research*, 10(1), 7. <http://doi.org/10.1186/1746-6148-10-7>
- Meyer, M. T., Bumgarner, J. E., Varns, J. L., Daughtridge, J. V., Thurman, E. M., & Hostetler, K. A. (2000). Use of radioimmunoassay as a screen for antibiotics in confined animal feeding operations and confirmation by liquid chromatography/mass spectrometry. In *Science of the Total Environment* (Vol. 248, pp. 181–187). [http://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00541-0](http://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00541-0)

- Migliore, L., Brambilla, G., Cozzolino, S., & Gaudio, L. (1995). Effect on plants of sulphadimethoxine used in intensive farming (*Panicum miliaceum*, *Pisum sativum* and *Zea mays*). *Agriculture, Ecosystems and Environment*, 52(2–3), 103–110. [http://doi.org/10.1016/0167-8809\(94\)00549-T](http://doi.org/10.1016/0167-8809(94)00549-T)
- Muanda, F. T., Sheehy, O., & Bérard, A. (2017). Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *Canadian Medical Association Journal*, 189(17), E625–E633. <http://doi.org/10.1503/cmaj.161020>
- Mukaka, M. M. (2012). Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*, 24(3), 69–71. <http://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.01.020>
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2). <http://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
- Normantiene, T., Zukaite, V., & Biziulevicius, G. A. (2000). Passive antibody therapy revisited in light of the increasing antibiotic resistance: serum prepared within a farm reduces mortality of dystrophic neonate piglets. *REVUE DE MEDECINE VETERINAIRE*, 151(2), 105–108. http://www.revmedvet.com/2000/RMV151_105_108.pdf
- O'Neill, J. (2014). Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. <http://doi.org/10.1038/510015a>
- Olsen, S. J., Ying, M., Davis, M. F., Deasy, M., Holland, B., Iampletro, L., Baysinger, C. M., Sassano, F., Polk, L. D., Gormley, B., Hung, M. J., Pilot, K., Orsini, M., Van Duyne, S., Rankin, S., Genese, C., Bresnitz, E. A., Smucker, J., Moll, M. Sobel, J. (2004). Multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium Infection from Milk Contaminated after Pasteurization. *Emerging Infectious Diseases*, 10(5), 932–935. <http://doi.org/10.3201/eid1005.030484>
- Oppliger, A., Moreillon, P., Charrière, N., Giddey, M., Morisset, D., & Sakwinska, O. (2012). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* strains acquired by pig farmers from pigs. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(22), 8010–8014. <http://doi.org/10.1128/AEM.01902-12>
- Padungton, P., & Kaneene, J. B. (2003). *Campylobacter* spp in human, chickens, pigs and their antimicrobial resistance. *The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science*, 65(2), 161–170. <http://doi.org/10.1292/jvms.65.161>
- Pardon, B., Catry, B., Dewulf, J., Persoons, D., Hostens, M., De bleecker, K., & Deprez, P. (2012). Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(4), 1027–1038. <http://doi.org/10.1093/jac/dkr570>
- Partanen, K. H., & Mroz, Z. (1999). Organic acids for performance enhancement in pig diets. *Nutrition Research Reviews*, 12(01), 117. <http://doi.org/10.1079/095442299108728884>
- Piddock, L. J. V. (1996). Does the use of antimicrobial agents in veterinary medicine and animal husbandry select antibiotic-resistant bacteria that infect man and compromise antimicrobial chemotherapy? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy J Antimicrob Chemother*, 38(38), 1–3.
- Piva, A. (1998). Non-conventional feed additives. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 7(Suppl 1), 143–154.
- Pluske, J. R., Siba, P. M., Pethick, D. W., Durmic, Z., Mullan, B. P., & Hampson, D. J. (1996). The incidence of swine dysentery in pigs can be reduced by feeding diets that limit the amount of fermentable substrate entering the large intestine. *The Journal of Nutrition*,

126(11), 2920–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8914966>

- Poeta, P., Costa, D., Sáenz, Y., Klibi, N., Ruiz-Larrea, F., Rodrigues, J., & Torres, C. (2005). Characterization of antibiotic resistance genes and virulence factors in faecal enterococci of wild animals in Portugal. *Journal of Veterinary Medicine Series B: Infectious Diseases and Veterinary Public Health*, 52(9), 396–402. <http://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2005.00881.x>
- Postma, M., Backhans, A., Collineau, L., Loesken, S., Sjölund, M., Belloc, C., ... Dewulf, J. (2016). Evaluation of the relationship between the biosecurity status, production parameters, herd characteristics and antimicrobial usage in farrow-to-finish pig production in four EU countries. *Porcine Health Management*, 2(1), 9. <http://doi.org/10.1186/s40813-016-0028-z>
- Postma, M., Stärk, K. D. C., Sjölund, M., Backhans, A., Beilage, E. G., Lösken, S., ... Dewulf, J. (2015). Alternatives to the use of antimicrobial agents in pig production: A multi-country expert-ranking of perceived effectiveness, feasibility and return on investment. *Preventive Veterinary Medicine*, 118(4), 457–466. <http://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.01.010>
- Postma, M., Vanderhaeghen, W., Sarrazin, S., Maes, D., & Dewulf, J. (2017). Reducing Antimicrobial Usage in Pig Production without Jeopardizing Production Parameters. *Zoonoses and Public Health*, 64(1), 63–74. <http://doi.org/10.1111/zph.12283>
- Raboisson, D., Dervillé, M., Herman, N., Cahuzac, E., Sans, P., & Allaire, G. (2012). Herd-level and territorial-level factors influencing average herd somatic cell count in France in 2005 and 2006. *Journal of Dairy Research*, 79(03), 324–332. <http://doi.org/10.1017/S0022029912000258>
- Rabsch, W., Tschäpe, H., & Bäuml, A. J. (2001). Non-typhoidal salmonellosis: Emerging problems. *Microbes and Infection*. [http://doi.org/10.1016/S1286-4579\(01\)01375-2](http://doi.org/10.1016/S1286-4579(01)01375-2)
- Ranji, S. R., Steinman, M. A., Shojania, K. G., & Gonzales, R. (2008). Interventions to Reduce Unnecessary Antibiotic Prescribing: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *Medical Care*, 46(8), 847–862. <http://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318178eabd>
- Ribbens, S., Dewulf, J., Koenen, F., Mintiens, K., De Sadeleer, L., de Kruif, A., & Maes, D. (2008). A survey on biosecurity and management practices in Belgian pig herds. *Preventive Veterinary Medicine*, 83(3–4), 228–241. <http://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2007.07.009>
- Roach, B. (1999). Fibrous feed alternative. *Pig Progr*, 15(9), 3–39.
- Rojo-Gimeno, C., Postma, M., Dewulf, J., Hogeveen, H., Lauwers, L., & Wauters, E. (2016). Farm-economic analysis of reducing antimicrobial use whilst adopting improved management strategies on farrow-to-finish pig farms. *Preventive Veterinary Medicine*, 129, 74–87. <http://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.05.001>
- Roth, F., & Kirchgessner, M. (1998). Organic acids as feed additives for young pigs: Nutritional and gastrointestinal effects. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 7(Suppl. 1), 25–33. <http://doi.org/10.22358/jafs/69953/1998>
- Sarmah, A. K., Meyer, M. T., & Boxall, A. B. A. (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. <http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.03.026>
- Scholten, R. H. J., Van Der Peet-Schwering, C. M. C., Verstegen, M. W. A., Den Hartog, L. A., Schrama, J. W., & Vesseur, P. C. (1999). Fermented co-products and fermented compound diets for pigs: A review. *Animal Feed Science and Technology*. Elsevier. [http://doi.org/10.1016/S0377-8401\(99\)00096-6](http://doi.org/10.1016/S0377-8401(99)00096-6)

- Schwarz, S., Silley, P., Simjee, S., Woodford, N., van duijkeren, E., Johnson, A. P., & Gaastra, W. (2010). Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *Veterinary Microbiology*, *141*(1–2), 1–4. <http://doi.org/10.1093/jac/dkq037>
- Singer, R. S., Finch, R., Wegener, H. C., Bywater, R., Walters, J., & Lipsitch, M. (2003). Antibiotic resistance--the interplay between antibiotic use in animals and human beings. *The Lancet Infectious Diseases*, *3*(FEBRUARY), 47–51. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00490-0](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00490-0)
- Sjölund, M., Postma, M., Collineau, L., Lösken, S., Backhans, A., Belloc, C., ... Visschers, V. (2016). Quantitative and qualitative antimicrobial usage patterns in farrow-to-finish pig herds in Belgium, France, Germany and Sweden. *Preventive Veterinary Medicine*, *130*, 41–50. <http://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.06.003>
- Thacker, P. A., & Baas, T. C. (1996). Effects of gastric pH on the activity of exogenous pentosanase and the effect of pentosanase supplementation of the diet on the performance of growing-finishing pigs. *Animal Feed Science and Technology*, *63*(1–4), 187–200. [http://doi.org/10.1016/S0377-8401\(96\)01028-0](http://doi.org/10.1016/S0377-8401(96)01028-0)
- Timsit, E., Assié, S., Quiniou, R., Seegers, H., & Bareille, N. (2011). Early detection of bovine respiratory disease in young bulls using reticulo-rumen temperature boluses. *Veterinary Journal*, *190*(1), 136–142. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.09.012>
- Underdahl, R., Torres-Medina, A., & Doster, A. (1982). Effect of *Streptococcus faecium* C-68 in control of *Escherichia coli* induced diarrhea in gnotobiotic pigs. *Journal of Veterinary Research*, *43*, 2227–2232.
- Vallé, M., Schneider, M., Galland, D., Giboin, H., & Woehrlé, F. (2012). Pharmacokinetic and pharmacodynamic testing of marbofloxacin administered as a single injection for the treatment of bovine respiratory disease. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *35*(6), 519–528. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01350.x>
- Van Rennings, L., Von Münchhausen, C., Otilie, H., Hartmann, M., Merle, R., Honscha, W., Käsbohrer, A., Kreienbrock, L. (2015). Cross-sectional study on antibiotic usage in pigs in Germany. *PLoS ONE*, *10*(3), e0119114. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0119114>
- Visschers, V., Iten, D. M., Riklin, A., Hartmann, S., Sidler, X., & Siegrist, M. (2014). Swiss pig farmers' perception and usage of antibiotics during the fattening period. *Livestock Science*, *162*(1), 223–232. <http://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.02.002>
- Wall, B. A., Mateus, A., Marshall, L., & Pfeiffer, D. U. (2016). Drivers, dynamics, and epidemiology of antimicrobial resistance in animal production. <http://doi.org/10.3109/03009734.2014.905664>
- Werner, G., Coque, T. M., Franz, C. M. A. P., Grohmann, E., Hegstad, K., Jensen, L., ... Weaver, K. (2013). Antibiotic resistant enterococci-Tales of a drug resistance gene trafficker. *International Journal of Medical Microbiology*. Urban & Fischer. <http://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.03.001>
- WHO. (2003). Introduction to Drug Utilization Research, 1–48. Retrieved from https://www.whocc.no/filearchive/publications/drug_utilization_research.pdf
- WHO. (2017a). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. *World Health Organization*, 1–38. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- WHO. (2017b). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. *Langmuir* (Vol. 20). https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf

- Wiemann, M. (2003). How do probiotic feed additives work? *International Poultry Production*, 11, 7–9.
- Wright, G. D. (2003). Mechanisms of resistance to antibiotics. *Current Opinion in Chemical Biology*. American Society of Microbiology. <http://doi.org/10.1016/j.cbpa.2003.08.004>
- Yang, S., & Carlson, K. (2003). Evolution of antibiotic occurrence in a river through pristine, urban and agricultural landscapes. *Water Research*, 37(19), 4645–4656. [http://doi.org/10.1016/S0043-1354\(03\)00399-3](http://doi.org/10.1016/S0043-1354(03)00399-3)

13. Anexos

13.1 Anexo 1 - Ficha de Caracterização de Exploração

Ficha de Caracterização de Exploração

Código: X0

Data Visita: ____/____/2018

Exploração: _____

Localização: _____

MVet Responsável: _____

Tipo de Produção: ____ Intensivo ____ Semi-intensivo ____ Extensivo

____ Ciclo completo fechado ____ Produção de leitão ____ Engorda

Número de Porcas Reprodutoras		Número de leitões desmamados	
Número de Varrascos		Número de porcos de engorda	

Idade de Abate (dias de vida)	
Taxa de Mortalidade na Maternidade (%)	
Taxa de Mortalidade na Recria (%)	
Taxa de Mortalidade na Engorda (%)	
Taxa de Abortos (%)	

Notas: _____

13.2. Anexo 2 - Questionário de Biossegurança

Questionário de Biossegurança

Código: X0

Compra de Reprodutores

1. Compra animais reprodutores (porcas, nulíparas, varrascos)?

Sim Não (salte para pergunta 10)

2. Os animais são de uma única origem ou têm diversas origens?

Única origem Múltiplas origens

3. É prestado atenção ao estatuto sanitário da exploração de origem de forma a que o estatuto de origem seja igual ou superior ao da exploração?

Sim Não

4. São impostos critérios de higiene no veículo que transporta os animais para a exploração?

Sim Não

5. Quantas vezes por ano são entregues os animais?

<2x/ano 3-6x/ano 6-12xano >12x/ano

6. Os animais à chegada sofrem quarentena numa sala separada?

Sim Não(salte para pergunta 10)

7. Na quarentena o sistema de all-in/all-out é aplicado?

Sim Não

8. Qual a duração mínima da quarentena?

_____ dias

9. Existem instalações sanitárias exclusivas da zona de quarentena? (local para trocar para vestuário e calçado próprio da quarentena)

Sim Não

Compra de Leitões

10. Compra leitões?

Sim Não (salte para pergunta 15)

11. Os leitões são de uma única origem ou têm diversas origens?

Única origem Múltiplas origens

12. É prestado atenção ao estatuto sanitário da exploração de origem de forma a que o estatuto de origem seja igual ou superior ao da exploração?

Sim, sempre igual ou superior Não Não sei

13. São impostos critérios de higiene (limpeza e desinfeção) ao veículo que transporta os animais para a exploração ou utiliza um veículo próprio?

Sim Não Não sei

14. Quantas vezes por ano são entregues leitões?

_____x/ano

Inseminação Artificial

15. É feita compra de sémen?

Sim Não (salte para pergunta 17)

16. O sémen provem de uma exploração/centro de inseminação/varrasco com estatuto sanitário igual ou superior?

Sim Não Não sei

Transporte de Animais

17. São transportados porcos de engorda para o matadouro?

Sim Não (salte para pergunta 20)

18. O veículo de transporte de porcos de engorda para o matadouro encontra-se vazio à chegada da exploração?

Sim, sempre vazio Às vezes vazio (salte para pergunta 20)

Não, nunca vazio (salte para pergunta 20) Não sei (salte para pergunta 20)

19. O veículo de transporte de porcos de engorda encontra-se sempre limpo e desinfetado à chegada da exploração?

Sim, sempre limpo e desinfetado Às vezes limpo e desinfetado

Não, nunca limpo e desinfetado Não sei

20. São transportadas porcas reprodutoras para o matadouro ou para outras explorações?

Sim Não (salte para pergunta 23)

21. O veículo de transporte de porcas reprodutoras encontra-se vazio à chegada da exploração?

Sim, sempre vazio Às vezes vazio (salte para pergunta 23)

Não, nunca vazio (salte para pergunta 23) Não sei (salte para pergunta 23)

22. O veículo de transporte de porcas reprodutoras encontra-se sempre limpo e desinfetado à chegada da exploração?

Sim, sempre limpo e desinfetado Às vezes limpo e desinfetado

Não, nunca limpo e desinfetado/Não sei

23. São transportados leitões para outras explorações?

Sim Não (salte para pergunta 26)

24. O veículo de transporte dos leitões encontra-se vazio à chegada da exploração?

Sim, sempre vazio Às vezes vazio (salte para pergunta 26)

Não, nunca vazio/Não sei (salte para pergunta 26)

25. O veículo de transporte de leitões encontra-se sempre limpo e desinfetado à chegada da exploração?

Sim, sempre limpo e desinfetado Às vezes limpo e desinfetado

Não, nunca limpo e desinfetado/Não sei

26. O condutor do veículo de transporte tem acesso aos pavilhões/parques durante o carregamento?

Sim Não (salte para pergunta 28)

27. O condutor recebe e utiliza vestuário e calçado próprio da exploração?

Sim Não Às vezes

28. Os animais são carregados a partir de uma zona de carregamento separada (cais) ou diretamente do pavilhão ou corredor central?

Zona de carregamento separada (cais) Corredor central/Pavilhão

29. É possível os animais regressarem ao pavilhão depois de entrarem no veículo de transporte?

Sim Não

Água e Alimentação

30. Os silos podem ser cheios sem o transporte ter acesso à zona limpa?

Sim Não

31. O condutor do camião tem acesso aos pavilhões?

Sim Não

32. A empresa cumpre requisitos especiais mínimos de higiene (livre de *Salmonella*, tratamento térmico)?

Sim Não Não sei

33. A qualidade da água é avaliada anualmente na origem através de um exame bacteriológico?

Sim Não

34. A qualidade da água é avaliada anualmente nos bebedouros ou no tanque de reserva através de um exame bacteriológico?

Sim Não

Remoção de Estrume e Cadáveres

35. O estrume é removido através da via suja?

Sim Não

36. São utilizadas mangueiras próprias da exploração para remoção do estrume?

Sim Não

37. Existem instalações separadas para armazenamento de cadáveres?

Sim Não (salte para pergunta 43)

38. A zona de armazenamento de cadáveres encontra-se na zona suja da exploração?

Sim Não

39. Os cadáveres podem ser recolhidos através da via pública (sem entrar na exploração) pela empresa de recolha?

Sim Não

40. A zona de armazenamento de cadáveres encontra-se vedada a pragas, cães e gatos?

Sim Não

41. A zona de armazenamento de cadáveres é limpa e desinfetada regularmente (após cada recolha)?

Sim Não

42. A zona de armazenamento de cadáveres é refrigerada?

Sim Não

43. São utilizadas luvas descartáveis a quando da manipulação de cadáveres ou é feita lavagem e desinfecção das mãos após a manipulação de cadáveres? (se são utilizadas luvas descartáveis por rotina e estas não são trocadas após a manipulação de cadáveres seleccione "Não")

Sempre Às vezes Nunca

Entrada de Funcionários e Visitas

44. Os visitantes são obrigados a fazer check-in antes da entrada nos pavilhões?

Sim Não

45. Verifica-se um período sem contacto com porcos de pelo menos 12 horas para todos os visitantes?

Sim Não

46. Existem Instalações de Higiene (local para trocar a roupa e calçado pessoal para roupa e calçado próprio da exploração) e é sempre utilizado quando os visitantes entram na exploração?

Sim Não

47. Os pavilhões só são acessíveis a visitantes através das instalações de higiene?

Sim Não

48. Verifica-se separação entre a zona suja (área de entrada e armazenamento de vestuário e calçado pessoal) e zona limpa (zona onde pode ser vestida roupa e calçado próprios da exploração) nas instalações de higiene?

___ Sim ___ Não

49. Os visitantes utilizam vestuário próprio da exploração (macacões descartáveis/limpos)?

___ Sim ___ Não

50. Os visitantes utilizam calçado próprio da exploração (botas/cobre sapatos descartáveis)?

___ Sim ___ Não

51. As mãos têm de ser lavadas e desinfetadas antes da entrada nos pavilhões?

___ Sim ___ Não

52. Estas medidas são aplicadas pelos funcionários/produtor?

___ Sim ___ Não

Fornecimento de Material

53. Existe uma passagem específica para os materiais que entram nos edifícios da exploração (armário UV para materiais que precisam de entrar nos pavilhões)?

___ Sim ___ Não

54. Existem medidas especiais para os materiais (limpeza e desinfeção, quarentena em local designado)?

___ Sim ___ Não

Controlo de Roedores e Aves

55. Os roedores (ratos, ratazanas) são considerados um problema na exploração?

___ Sim ___ Não

56. O exterior dos edifícios (em redor das paredes) encontra-se pavimentado e limpo (sem ervas ou lixo)?

___ Sim ___ Não

57. Existe um programa de controlo de roedores?

___ Sim (empresa profissional, produtor, funcionários) ___ Não

58. Os animais de companhia tem acesso aos pavilhões, incluindo local de armazenamento de alimento e material de camas?

Sim Não

59. As aves podem entrar nos pavilhões?

Sim Não

60. São colocadas grelhas/redes antes das entradas de ar?

Sim Não

Localização da Exploração

61. A exploração encontra-se numa zona de alta ou baixa densidade de suínos?

Alta densidade (>300porcos/km²) Baixa densidade

62. Existem outras explorações de suínos num raio de 500 metros?

Sim Não

63. É espalhado estrume proveniente de outras explorações nos terrenos adjacentes à exploração (<500m)?

Sim Não

64. Passam frequentemente (min 1x/dia) veículos de transporte de animais de outras explorações na estrada adjacente à exploração (menos de 100m)?

Sim Não

65. São avistados javalis nos arredores da exploração (raio de 10km)?

Sim Não (salte para a pergunta 67)

66. Os limites da exploração encontram-se vedados (rede, arame farpado)?

Sim Não

Controlo de Doenças

67. Existe um esquema de vacinação e um plano de tratamentos estratégicos (aditivos alimentares, antibióticos) e estes são seguidos?

Sim Não

68. É feita uma avaliação do estado sanitário da exploração (serologia, achados de matadouro) de forma regular (min 1x/ano)?

Sim Não

69. Os animais doentes e/ou subdesenvolvidos (de causa indefinida) são isolados dos animais saudáveis (zona fisicamente separada, enfermaria, eutanásia)?

Sempre Às vezes Nunca

70. Os animais doentes são sempre manuseados após os saudáveis?

Sim Não

Parto e Período de Amamentação

71. Existem porcas reprodutoras presentes na exploração?

Sim Não (salte para a pergunta 79)

72. As porcas são lavadas antes de entrar na Maternidade?

Sempre Às vezes Nunca

73. Os leitões em aleitamento são transferidos entre porcas (adoções)?

Sim Não (salte para pergunta 76)

74. As adoções de leitões entre porcas ocorrem mais do que uma vez por leitão?

Uma única vez Mais do que uma vez

75. As adoções ocorrem depois de 4 dias pós parto?

Sim Não

76. Quantas vezes os leitões são manipulados entre o nascimento e desmame (vacinação, corte de dentes/cauda, castração, tatuagem, ferro)? (se é feito mais que um processo ao mesmo tempo considere uma vez, ex. vacinação e tatuagem simultânea e corte de caudas noutro dia consiste em duas manipulações)

vezes

77. Os materiais/ferramentas (lamina de castração, tatuador, alicate de caudas, seringa de administração de ferro) são limpas e/ou desinfetadas entre ninhadas (pelo menos entre lotes de tratamento)?

Sim Não

78. Na castração dos leitões, são utilizadas 2 laminas e um recipiente com desinfetante

Sim/Não é feita castração/Uma Lamina por ninhada Não

Unidade de Recria

79. Existe uma unidade de recria na exploração?

Sim Não (salte para pergunta 85)

80. É aplicado na recria um sistema de all-in/all-out em cada sala (sala com diversos parques com animais da mesma idade)?

Sim Não

81. Ocorre mistura de leitões mais velhos com leitões mais novos?

Sim Não

82. Qual a densidade máxima de animais num parque da recria?

3 ou menos/m² 4/m² 5/m² 6 ou mais/m² ou m²/animal

83. A recria é fisicamente separada das porcas (pavilhão separado/sem acesso via porta)?

Sim Não

84. Existe uma Instalação de Higiene separada para a recria?

Sim Não

Unidade de Engorda

85. Existem porcos de engorda na exploração?

Sim Não (salte para pergunta 91)

86. É aplicado um sistema de all-in/all-out em cada sala de engorda?

Sim Não

87. É aplicado um sistema de all-in/all-out em cada parque de engorda?

Sim Não

88. Ocorre separação física (salas diferentes) por grupo de idade?

Sim Não

89. Ocorre mistura de porcos mais velhos com porcos mais novos?

Sim Não

90. Qual a densidade máxima de animais num parque de engorda?

>1m²/animal 0.7-0.9m²/animal 0.6-0.7m²/animal <0.6m²/animal

Medidas entre Unidades

91. O vestuário e calçado é trocado entre unidades?

Sempre Às vezes Nunca

92. As mãos são lavadas e/ou desinfetadas entre unidades?

Sempre Às vezes Nunca

93. O calçado é trocado entre compartimentos ou existem pedilúvios e/ou lava-botas entre unidades?

Sim Não

Linha de Trabalho

94. O trabalho é desempenhado dos animais mais jovens para os mais velhos?

Sim Não

95. O equipamento/material necessário para uma determinada categoria é colocado de acordo com as linhas de trabalho, não sendo utilizado em outras unidades?

Sim Não

Equipamento

96. Existe um protocolo de limpeza e desinfecção de equipamento (vassouras, pás) após utilização e é este aplicado?

Sim Não

97. O equipamento está visivelmente identificado ou marcado por unidade/grupo de idade em que deve ser utilizado (esquema de cores)?

Sim Não

98. As placas de condução de animais ("taipal") são de limpeza fácil e esta é feita regularmente (após cada uso ou no final de cada ciclo produtivo a quando da limpeza e desinfecção após all-in/all-out)?

Sim Não

99. Existe equipamento/material na exploração que é utilizada noutras explorações?

Sim Não

100. Existem seringas destinadas a cada grupo de idade e são utilizadas?

Sim Não

101. Existem agulhas destinadas a cada grupo de idade e são utilizadas?

Sim Não

102. Ao fim de quantas administrações é trocada a agulha? (se é diferente para cada grupo de idades indique o pior caso)

animais

Limpeza e Desinfecção

103. As diferentes fases da limpeza e desinfecção são respeitadas? Existe tempo suficiente para cada fase (de acordo com as indicações do fabricante)?

Sempre Às vezes Nunca

104. A eficácia da limpeza e desinfecção é verificada através de higienograma (quantificação do estado bacteriano no ambiente)?

Sempre Às vezes Nunca

105. Os parques/unidades são limpas e desinfetadas após cada ciclo produtivo?

Sim Não

106. Existe tempo suficiente para a secagem das instalações ou para ajustar a temperatura antes da entrada dos animais?

Sim Não

107. Os corredores são limpos e desinfetados após o movimento de animais?

Sim Não Às vezes

108. O conteúdo dos pedilúvios é imediatamente mudado quando visivelmente contaminado?

Sim Não

109. Existem pedilúvios à entrada da exploração e são utilizados?

Sim Não

Notas

—

13.3. Anexo 3 - Exemplo de Resultado de Biocheck Pig 2.



BIOCHECK.UGENT

ID: [REDACTED]
 Entry date: [REDACTED]
 Identification: [REDACTED]

PIG

Nr	Description	Score	Global average
<i>External biosecurity</i>			
A	<u>Purchase of animals and semen</u>	96 %	89 %
B	<u>Transport of animals, removal of manure and dead animals</u>	80 %	71 %
C	<u>Feed, water and equipment supply</u>	80 %	50 %
D	<u>Personnel and visitors</u>	76 %	69 %
E	<u>Vermin and bird control</u>	90 %	67 %
F	<u>Environment and region</u>	60 %	60 %
<i>Subtotal External biosecurity:</i>		82 %	71 %
<i>Internal biosecurity</i>			
A	<u>Disease management</u>	100 %	67 %
B	<u>Farrowing and suckling period</u>	36 %	56 %
C	<u>Nursery unit</u>	57 %	66 %
D	<u>Fattening unit</u>	71 %	67 %
E	<u>Measures between compartments and the use of equipment</u>	71 %	49 %
F	<u>Cleaning and disinfection</u>	70 %	58 %
<i>Subtotal Internal biosecurity:</i>		67 %	58 %
<i>N/A = Not applicable</i>		Total:	75 %
			65 %

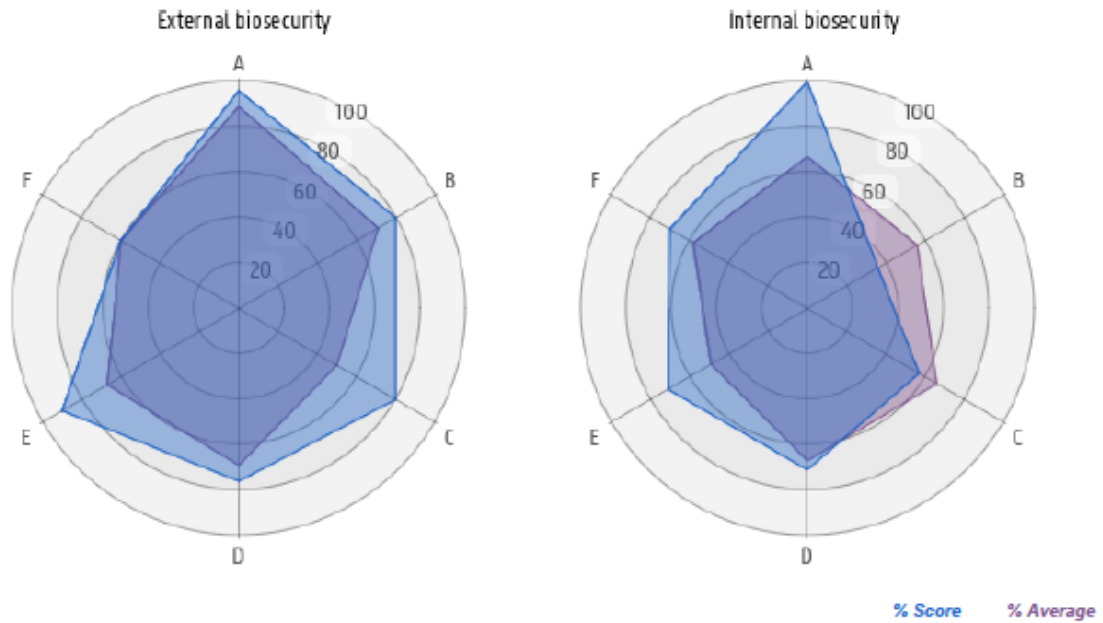
You can compare your total score and your scores for each subcategory (A - F) with the average scores. Since the Biocheck was filled in more than 40 times in your country, you achieve your country average to compare with. It should be noted that the maximum scores (100 %) should really be your ultimate goal, not the average scores.

If you wish to know why a certain score is obtained or what the ideal measures are for a certain category, you can click on the different titles in the table after which you will be redirected to a webpage with a lot of information concerning this part of the biosecurity.

ID: [REDACTED]
 Entry date: [REDACTED]
 Identification: [REDACTED]

PIG

These figures show your results graphically compared to the average scores. The bigger the blue area, the better your result. The letters of the axes correspond to the numbering in the report above.



For more information about biosecurity on a pig farm and how to improve this, you can always look at the extensive information available on the [Biocheck.Ugent website](http://www.biocheck.ugent.be) in the sections "[about biocheck](#)" and "[downloads and links](#)". You can also contact your veterinarian for advice on biosecurity measures on your farm.