



O USO **PRUDENTE** E **EFICAZ** DE ANTIBIÓTICOS NA SUINOCULTURA

**UMA ABORDAGEM
INTEGRADA**



ISBN: 978-85-68384-12-1

CDL



9 788568 384121

Associação Brasileira dos Criadores de Suínos

O USO **PRUDENTE** E
EFICAZ DE ANTIBIÓTICOS
NA SUÍNOCULTURA
UMA ABORDAGEM INTEGRADA

Brasília - DF
ABCS
2022

© 2022 Associação Brasileira dos Criadores de Suínos.

Todos os direitos reservados. Permitida a reprodução parcial ou total desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do autor.

1ª edição. Ano 2022

Tiragem: 1.000 exemplares

Elaboração, distribuição, informações:

Associação Brasileira dos Criadores de Suínos (ABCS)

Endereço: SIG, Qd. 01, Lts.495, Ed. Barão do Rio Branco, Sala 118

CEP: 70610-410

Tel.: (61) 3030-3200

e-mail: abcs@abcsagro.com.br

Coordenação Editorial: Associação Brasileira dos Criadores dos Suínos (ABCS)

Editores

Charli Beatriz Ludkte

Mauricio Cabral Dutra

Nina Machado de Oliveira

Gabriela Lopes Santiago

Danielle Sousa

Sarah Nunes

Produção Gráfica e Capa

Duo Design Comunicação

Coordenação e Revisão Técnica

Charli Beatriz Ludkte

Nina Machado de Oliveira

Gabriela Lopes Santiago

Créditos da capa: Imagens cedida pela

Granja Miunça – PAD- DF-295, Km 4,5,

s/n - Paranoá, Brasília – DF. Foto de Mar-

co Aurélio de Sousa.

Revisão Gráfica e Visual

Luciana Lacerda

Revisão de Texto

José Roberto Miney

S948 Suinocultura: o uso prudente e eficaz de antibióticos na suinocultura: uma abordagem integrada / Associação Brasileira dos Criadores de Suínos... Brasília, DF, 2022.

376 p. : il. , color.

ISBN 978-85-68384-12-1

1.Suinocultura. 2. Saúde animal. 3.Uso racional de antimicrobianos

4. Biossegurança. I. Associação Brasileira dos Criadores de Suínos.

CDU 636.4(81)

EDITORES

Charli Beatriz Ludkte
Mauricio Cabral Dutra
Nina Machado de Oliveira
Gabriela Lopes Santiago

CAPÍTULOS E AUTORES

CAPÍTULO 01 - RESISTÊNCIA BACTERIANA: A INTERFACE ENTRE SAÚDE HUMANA E ANIMAL



Tiago Barcelos Valiatti

Farmacêutico (CEULJI/ULBRA/RO) e Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Imunologia (UNIFESP). Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Infectologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

tiago_valiatti@hotmail.com



Rodrigo Cayô

Biólogo (UNIMONTES/MG), Mestre e Doutor em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Infectologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), com Pós-doutorado em Infectologia (UNIFESP). Atualmente é Professor Adjunto e Chefe do Setor de Biologia Molecular, Microbiologia e Imunologia do Departamento de Ciências Biológicas (ICAQF/UNIFESP).

rodrigocayosilva@gmail.com



Ana Cristina Gales

Médica (Faculdade de Medicina do ABC - FMABC/SP), Mestre e Doutora em Infectologia (EPM/UNIFESP), com Doutorado Sanduíche no Departamento de Patologia da Universidade de Iowa (USA). Atualmente é Professora Adjunta e Pesquisadora da Disciplina de Infectologia da EPM/UNIFESP, onde é Diretora do Laboratório Alerta e Laboratório Especial de Microbiologia Clínica e Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Infectologia.

ana.gales@unifesp.br

CAPÍTULO 02 - POLÍTICAS PÚBLICAS PARA O USO PRUDENTE DE ANTIMICROBIANOS



Suzana Bresslau

Médica Veterinária (UNESP/Botucatu), com especialização em Administração Rural (UFV/MG). É Auditora Fiscal Federal Agropecuária, atuando na articulação e coordenação das atividades relacionadas ao tema da resistência aos antimicrobianos no âmbito interno do MAPA, bem como na articulação com outros órgãos de governo, representando o MAPA em atividades de organismos internacionais.

suzana.bresslau@agro.gov.br



Liziê Pereira Buss

Médica Veterinária, especialista em Gestão Pública (ENAP) e em Gestão de Pessoas (UNIC), e Doutoranda em Saúde Animal (UnB). É Auditora Fiscal Federal Agropecuária, Chefe de Divisão de Bem-Estar Animal e Equideocultura da Coordenação de Boas Práticas e Bem-estar Animal (CBPA/MAPA) e Membro da Comissão Nacional de Bem-estar Animal do Conselho Federal de Medicina Veterinária.

lizie.buss@agro.gov.br



Diego Menezes de Brito

Médico Veterinário (UFV/MG), com Especialização em Processamento e Controle de Qualidade de Produtos de Origem Animal (UFLA). Auditor Fiscal Federal Agropecuário, Chefe da Divisão de Programas Especiais do Departamento de Saúde Animal do MAPA, e atualmente coordena o tema de resistência aos antimicrobianos pelo MAPA.

diego.brito@agro.gov.br

CAPÍTULO 03 - RECOMENDAÇÕES PARA O USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS



Andrea Micke Moreno

Médica Veterinária (FMVZ-USP), Mestre em Patologia Experimental e Comparada e Doutora em Ciências (USP). Atualmente é Professora Associada do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal (VPS-USP), onde coordena os laboratórios de Sanidade Suína e de Epidemiologia Molecular e Resistência a Antimicrobianos.

morenoam@usp.br



Mauricio Dutra

Médico Veterinário (UNESP/Jaboticabal), Mestre e Doutor em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia Experimental e Aplicada às Zoonoses da Universidade de São Paulo (USP). Possui longa experiência nacional e internacional (Brasil, Rússia, China e Vietnã) atuando por mais de 20 anos nas áreas de nutrição (Trouw Nutrition), sanidade, biossegurança, prevenção e erradicação de doenças infecciosas. Atualmente é Gerente Técnico da Divisão de Suínos JAPFA Comfeed no Vietnã.

maucdutra@hotmail.com

CAPÍTULO 04 - IMPORTÂNCIA DO BEM-ESTAR NA PROMOÇÃO DA SAÚDE ANIMAL, PREVENÇÃO DE DOENÇAS E USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS



Luiene Moura Rocha

Zootecnista, Mestre em Ciência Animal (UEL/PR) e Doutora em Ciência Animal (Université Laval/Canadá). Atua na área de fisiologia do estresse e validação de seus indicadores de estresse em contexto comercial, desenvolvimento e aplicação de auditoria de bem-estar animal em granjas, transporte e frigoríficos, e avaliação da qualidade da carne. Atualmente é consultora e responsável por projetos na área de bem-estar animal no Centre du Développement du Porc du Québec inc. (CDPQ).

luiene.moura@gmail.com

**Charli Ludtke**

Médica Veterinária, Mestre em Ciência e Tecnologia Agroindustrial (UFPel/RS) e Doutora em Medicina Veterinária (UNESP/Botucatu). Possui longa experiência na área de boas práticas e bem-estar dos animais de produção, já tendo atuado na WSPA (World Society For the Protection of Animals), e no MAPA (Brasília). Atualmente é Diretora Técnica da Associação Brasileira dos Criadores de Suínos (ABCS).

charli@abcsagro.com.br

**Juliana Cristina Rego Ribas**

Médica Veterinária, Mestre em Ciência Animal (UFMT) e Doutoranda (UNESP/Jaboticabal). Atua nas áreas de bem-estar, manejo produtivo e reprodutivo de suínos, e também na utilização de produtos alternativos aos antibióticos na alimentação. É Supervisora de Boas Práticas na Associação Brasileira das Empresas de Genética de Suínos (ABEGS) e Gestora de Boas Práticas e Bem-estar Animal da Agrocere PIC – Brasil.

juliana.ribas@agrocere.com

**Cleandro Pazinato Dias**

Médico Veterinário (UFSM/RS), Mestre em Ciências Veterinárias (UFRGS) e Doutor em Ciência Animal (UEL/PR). É Sócio Proprietário da AKEI e da Fazenda Seis Amigos/MT. Atua como consultor nas áreas de genética, nutrição, e na implantação e gerenciamento de projetos suinícolas.

cleandro@cleandrodias.com.br

CAPÍTULO 05 - BIOSSEGURANÇA – UM NOVO PILAR DA SUINOCULTURA MODERNA**Gustavo M R Simão**

Médico Veterinário e Mestre em Medicina Veterinária Preventiva (UFV/MG), atuou na granja de suínos (Vaubel's/Minnesota/EUA) e no laboratório de diagnóstico veterinário da Universidade de Minnesota. É Gerente de Serviços Veterinários da Agroceres PIC, responsável pela garantia da saúde dos animais importados, rede de multiplicadoras e unidade de disseminação de genes da empresa no Brasil e na Argentina.

gustavo.simao@abegs.com.br

**Luís Guilherme Oliveira**

Médico Veterinário (UFPR), Mestre e Doutor em Medicina Veterinária (UNESP/Jaboticabal). Possui longa experiência em assistência técnica, defesa sanitária, agroindústria integradora e serviços veterinários. É Professor na Clínica Médica de Suínos (FCAV/UNESP/Jaboticabal) com ênfase nas pesquisas sobre doenças de suínos, e responsável pelo Laboratório de Medicina de Suínos.

luis.guilherme@unesp.br

**Daniel Linhares**

Médico Veterinário pela Universidade Federal de Goiás-UFG, com Doutorado em Medicina Veterinária pela Universidade de Minnesota. Possui longa experiência na suinocultura. Atualmente é Professor Associado e Diretor da Pós-graduação da Universidade de Iowa. Trabalha ativamente em cooperação com diversas empresas de produção e clínicas veterinárias nos Estados Unidos, México, Canadá, China, Espanha e Brasil na área de sanidade e produtividade de suínos.

linhares@iastate.edu

**Luís Henrique Gouvêa Saraiva**

Médico Veterinário (Univçosa/MG) e Mestre em Medicina Veterinária (UFV). Atualmente é Assistente de Serviços Veterinários da Agroceres PIC, atuando na garantia da saúde dos animais importados, exportados e das unidades de disseminação de genes da empresa no Brasil.

luis.saraiva@agroceres.com

**Henrique Meiroz de Souza Almeida**

Médico Veterinário (UNESP/Jaboticabal), Mestre e Doutor em Medicina Veterinária (FCAV/UNESP). Atualmente realiza pós-doutorado pelo Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária (FCAV/UNESP) com enfoque nas áreas doenças infecciosas de suínos, epidemiologia, imunologia e microbiologia.

henri_almeida2003@yahoo.com.br

CAPÍTULO 06 - VACINAÇÃO**Rafael Frandoloso**

Médico Veterinário (UPF/RS) e Doutor em Imunologia e Microbiologia Veterinária pela Universidade de León (Espanha). Possui Pós-doutorado em Imunologia e Biologia Estrutural de Antígenos pela Universidade de Calgary (Canadá). Atualmente é Professor da Universidade de Passo Fundo (UPF/RS). Na pesquisa atua principalmente com o desenvolvimento de vacinas e de métodos de diagnósticos contra patógenos de interesse veterinário e humano.

rfran@upf.br

**José Paulo H. Sato**

Médico Veterinário (UEM/PR), Mestre em Sanidade de Suínos (UFRGS) e Doutor em Ciência Animal (UFMG). Tem experiência com assistência técnica, nutrição, sanidade, biosseguridade e no segmento de genética de suínos. Atualmente é Coordenador Técnico de Suinocultura na MSD Saúde Animal.

jose.sato@merck.com

**Luciano Brandalise**

Médico Veterinário (UPF/RS), Mestre em Produção e Sanidade Animal (IFC/SC). Atualmente é Supervisor de Serviços Veterinários da Agrocere PIC, sendo responsável pelos projetos em biosseguridade e de saúde animal nas unidades de produção de clientes da empresa.

luciano.brandalise@agrocere.com

**Brenda Marques**

Médica Veterinária (UFSM/RS) e Mestre em Clínica e Sanidade de Suínos (UFRGS). Possui longa experiência na área técnica de suinocultura em empresas do setor farmacêutico, com foco no suporte técnico a clientes, treinamentos e monitoramentos sanitários. Atualmente é Gerente Técnica de Suinocultura na MSD Saúde Animal.

brenda.maria.marques@merck.com

CAPÍTULO 07 - DIAGNÓSTICO**José Paulo H. Sato**

Médico Veterinário (UEM/PR), Mestre em Sanidade de Suínos (UFRGS) e Doutor em Ciência Animal (UFMG). Tem experiência com assistência técnica, nutrição, sanidade, biossegurança e no segmento de genética de suínos. Atualmente é Coordenador Técnico de Suinocultura na MSD Saúde Animal.

jose.sato@merck.com

**Fabio Augusto Vannucci**

Médico Veterinário (UFV), é Mestre em Patologia Animal (UFMG) e Doutor em Medicina Veterinária com ênfase em doenças infecciosas pela Universidade de Minnesota. Atua como patologista/pesquisador, com foco nas áreas de diagnóstico anátomo-histopatológico e molecular de doenças de suínos, assim como no desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e vacinas. Atualmente é Professor Associado no Departamento de Medicina Veterinária da Universidade de Minnesota.

vannuoo8@umn.edu

**Danielle Gava**

Medica Veterinária, Mestre em Ciências Veterinárias (UDESC), e Doutora no setor de suínos e na virologia de suínos (UFRGS), com Doutorado sanduíche no USDA/ARS/NADC. Tem experiência em diagnóstico e virologia de suínos, com foco para Influenza A, Parvovírus Suíno, Circovírus Suíno Tipo 2 e Senecavirus A. Atualmente é Analista A na Embrapa Suínos e Aves.

danielle.gava@embrapa.br

**David Barcellos**

Médico Veterinário (UFRGS) e Doutor (UFRJ). Possui longa experiência na área de microbiologia, com ênfase em medicina de suínos. Tem experiência na área de microbiologia, com ênfase em medicina de suínos, atuando principalmente em microbiologia e doenças de suínos. Atualmente é professor convidado do programa de pós-graduação em Ciência Veterinárias da UFRGS, atuando como docente e orientador de mestrado e doutorado.

davidbarcellos@terra.com.br

CAPÍTULO 08 - EUBIÓTICOS NA PRODUÇÃO DE SUÍNOS**Everson Zotti**

Médico Veterinário (UFSM/RS), Mestre e Doutor em Ciência Animal (UEL/PR). Atua na produção de suínos, com experiência de campo e abate no âmbito nacional e internacional. Atualmente é Professor do Curso de Medicina Veterinária (PUC-PR) e Gerente de Sanidade na Safeeds Nutrição Animal.

everson.zotti@gmail.com

**Geraldo Alberton**

Médico Veterinário, Mestre em Ciências Veterinárias (UFPR) e Doutor em Medicina Veterinária (Unesp/Botucatu). É Professor Titular da UFPR (Campus Palotina), atuando com ênfase no ensino e pesquisa na área de sanidade suína principalmente nos seguintes temas: infecção urinária, problemas locomotores, condenação de carcaças no abatedouro.

alberton@ufpr.br

**Mariana Ornaghi**

Zootecnista (UEM/PR) e Doutora em Zootecnia (UEM/PR) e Queens University Belfast. Tem experiência no desenvolvimento de aditivos naturais com impacto no microbioma ruminal e intestinal, efeitos sobre potencial antioxidante, anti-inflamatório e qualidade da carne. Atualmente é Analista do Departamento Técnico, na área de pesquisa e desenvolvimento da empresa Safeeds Nutrição Animal.

marianaornaghi@hotmail.com

**Vinicius Cantarelli**

Zootecnista, Mestre e Doutor em Nutrição de Monogástricos (UFLA/MG), com Pós-doutorado em Nutrição Animal pela Purdue University (EUA). É professor e pesquisador do Departamento de Zootecnia da UFLA, atuando com pesquisas com uso de aditivos e seus efeitos na nutrição e saúde de suínos. Também é Sócio Fundador da empresa AnimalNutri e Sócio da Startup InSilico Design.

vinicius@ufla.br

CAPÍTULO 09 - RELAÇÃO DA FÁBRICA DE RAÇÃO COM O USO PRUDENTE DE ANTIMICROBIANOS**Stefan Rohr**

Médico Veterinário (UFV), MBA em Gestão e Planejamento Empresarial (UCB). Possui longa experiência nas áreas de fábrica de ração, granjas suinícolas e frigoríficos. Atualmente é Consultor da ABCS para assuntos de alimentação animal.

stefan66br@gmail.com

**Fernanda de Andrade**

Zootecnista (Unimar/SP), possui longa experiência em fábrica de ração, com ênfase nas boas práticas de fabricação e controle e segurança do processo. Atualmente é Gerente de Segurança Alimentar na empresa Trouw Nutrition Brasil.

fernanda.andrade@trouwnutrition.com

CAPÍTULO 10 - MEIO AMBIENTE**Jalusa Deon Kich**

Médica Veterinária, Mestre e Doutora pela UFRGS. Possui longa experiência em medicina veterinária preventiva, segurança dos alimentos, modernização dos procedimentos de inspeção ante e post mortem em frigoríficos. Atualmente é Pesquisadora da Embrapa Suínos e Aves e membro da Comissão Científica Consultiva em Microbiologia de Produtos de Origem Animal do MAPA e do grupo Expert Meeting on Microbiological Risk Assessment FAO/WHO (JEMRA).

jalusa.kich@embrapa.br

**Ricardo Luís Radis Steinmetz**

Químico Industrial, Mestre em Química com ênfase em análises ambientais (UFSM/RS), e Doutor em Engenharia Química (UFSC). Possui longa experiência nas áreas de química analítica ambiental e processos biotecnológicos. Atualmente é Analista na Embrapa Suínos e Aves, Membro do Conselho Diretivo da Red de Biodigestores para América Latina y el Caribe (RedBioLAC) e Presidente da Sociedade Brasileira dos Especialistas em Resíduos das Produções Agropecuária e Agroindustrial (Sbera).

ricardo.steinmetz@embrapa.br

**Raquel Rebelatto**

Farmacêutica (URI/RS), com especialização em Microbiologia Aplicada (Unioeste). Atualmente é Analista do Laboratório de Sanidade Animal da Embrapa Suínos e Aves, com ênfase no uso prudente de antimicrobianos na suinocultura, doenças bacterianas entéricas e respiratórias de suínos, assim como vacinas bacterianas para doenças de produção de suínos.

raquel.rebelatto@embrapa.br

**Vanessa Gressler**

Química Industrial, Mestre em Química Orgânica pela UFSM, e Doutora em Toxicologia pela FCF/USP. Atualmente é Analista A da Embrapa Suínos e Aves, atuando no Laboratório de Análises Físico-químicas (LAFQ) na área de cromatografia e espectrometria de massas.

vanessa.gressler@embrapa.br

Apresentação

Nas últimas décadas se tem observado um significativo crescimento da suinocultura com melhoria dos índices de produtividade, melhoramento genético, saúde do rebanho, e a implementação de novas tecnologias. No mercado interno, o consumo per capita da carne suína aumentou para 18,10 kg por habitante ao ano (2021); já no mercado externo, a suinocultura atingiu o recorde de 4,89 milhões de produção total e exportação de 1,14 milhão de toneladas.

Apesar dos bons índices de produtividade alcançados, os nossos desafios crescem na mesma importância. Pensando nisso, observamos a necessidade de melhorar e aprimorar os procedimentos de biossegurança, bem-estar animal e demais boas práticas agropecuárias nas granjas. Assim como, levar conhecimento e conscientizar a todos os profissionais envolvidos na cadeia sobre a resistência aos antimicrobianos, visando manter a eficácia dos antibióticos, e otimizarmos o seu uso para resguardarmos a sanidade do rebanho.

Nesta publicação, a ABCS reuniu mais de 34 profissionais renomados, que se dedicaram a elaborar os 10 capítulos que compõem esta obra, trazendo temas de grande relevância para promover o uso prudente dos antimicrobianos e auxiliar na melhor estratégia a ser desenvolvida na condução técnica pelos médicos veterinários, produtores, fiscais, gerentes de granjas, responsáveis técnicos e demais profissionais que atuam do campo à indústria.

Esta obra visa contribuir para aprimorarmos todos os elos da cadeia de suínos.

Marcelo Lopes

Presidente da ABCS



Prefácio

A resistência antimicrobiana é uma ameaça crescente à saúde humana, dos animais, e ao meio ambiente. O uso excessivo ou inadequado de antimicrobianos pode levar ao aparecimento de bactérias resistentes à ação dessas drogas, colocando em risco o controle das doenças em humanos e animais.

Nos sistemas produtivos, temos uma grande interação entre pessoas e animais. Diante disso, a adoção de boas práticas de manejo e biossegurança são medidas capazes de trazer diversos benefícios. Com a implementação da biossegurança em granjas, se consegue reduzir a circulação de patógenos e seus impactos na produção, desde que se tenha procedimentos bem praticados e auditados. Já em relação ao monitoramento de boas práticas de produção, é preciso estabelecer medidas baseadas nos animais e no ambiente, como forma de garantir condições de bem-estar animal, melhorias nas práticas de manejo e otimização das medidas de biossegurança.

Em paralelo, é essencial a implementação de protocolos efetivos de vacinação para prevenir e/ou mitigar os impactos das enfermidades sobre a vida dos animais e, conseqüentemente, sobre a performance produtiva do rebanho. Junto a isso, ao praticar o monitoramento contínuo das infecções, surtos de doenças, com o apoio do diagnóstico laboratorial, temos importantes informações para a correta tomada de decisões quanto ao tratamento, a profilaxia, bem como para o controle dos problemas sanitários.

Quando associamos todas essas ações, elas colaboram para reduzir o risco de aparecimento de surtos de doenças. Tendo isso em vista, é imprescindível adotarmos ações que visem reduzir a resistência aos antimicrobianos, que só será possível se adotarmos uma visão integrada na suinocultura, envolvendo o bem-estar animal, a biossegurança, os programas efetivos de vacinação, um bom diagnóstico, monitoramento das doenças e a implementação de substitutivos aos antibióticos, visando o fortalecimento da resposta imunológica e o equilíbrio da microbiota.

Nesse sentido, este livro tem como objetivo transmitir informações, harmonizar o conhecimento e promover uma melhor compreensão sobre o tema, para que possamos utilizar como base nas capacitações dos profissionais envolvidos, pois se trata de uma responsabilidade compartilhada.

Charli Ludtke

Diretora Técnica da ABCS







SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - RESISTÊNCIA BACTERIANA: A INTERFACE ENTRE SAÚDE HUMANA E ANIMAL	026
1.1 Breve histórico e conceitos gerais	027
1.2 Vigilância epidemiológica e impacto da resistência bacteriana aos antimicrobianos no ambiente hospitalar	032
1.3 Saúde única e suas aplicações	039
1.4 Resistência aos antimicrobianos na comunidade	040
1.5 Resistência aos antimicrobianos em animais de produção	041
1.6 Resistência aos antimicrobianos no meio ambiente	042
1.7 Resistência aos antimicrobianos em alimentos	043
1.8 Compartilhamento de genes de resistência entre humanos e animais	044
1.9 Considerações finais	045
1.10 Referências bibliográficas	046
CAPÍTULO 2 - POLÍTICAS PÚBLICAS PARA O USO PRUDENTE DE ANTIMICROBIANOS	056
2.1 Introdução	057
2.2 Registro e fiscalização de produtos de uso veterinário	057
2.3 Controle, monitoramento e prevenção da resistência aos antimicrobianos	059
2.3.1 Programa de vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos da agropecuária	
2.3.2 Responsabilidade compartilhada	
2.3.3 Aditivos proibidos	
2.4 Boas práticas agropecuárias	072
2.4.1 Bem-estar animal e a questão da resistência aos antimicrobianos	
2.4.2 Biossegurança em estabelecimentos de criação de animais	
2.5 O papel dos organismos internacionais de referência	076
2.6 Considerações finais	078
2.7 Referências bibliográficas	080
CAPÍTULO 3 - RECOMENDAÇÕES PARA O USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS	082
3.1 Introdução	083
3.2 O que é resistência a antimicrobianos?	085
3.3 Mecanismos de disseminação da resistência	086
3.4 Qual o impacto do uso excessivo de antimicrobianos?	088
3.5 Quais as formas de uso de antimicrobianos em suínos?	091
3.6 Quais antimicrobianos podem ser usados em suínos?	092
3.7 O que são antimicrobianos de importância crítica?	106
3.7.1 Como essa lista afeta nossa escolha em relação ao uso de antimicrobianos em suínos?	
3.8 Como escolher o antimicrobiano a ser utilizado?	108
3.9 Princípios para o uso responsável de antimicrobianos	113
3.9.1 Geral	
3.9.2 Plantel reprodutivo	
3.9.3 Leitões lactentes / Creche / Terminação	

3.10	Principais causas nas falhas de tratamento com antimicrobianos	119
3.11	Como saber se estou usando uma quantidade excessiva de antimicrobianos em meu rebanho?	121
3.12	Política de uso de antimicrobianos na propriedade	127
3.13	Aditivos alternativos aos antimicrobianos (terapias não antimicrobianas)	129
3.13.1	Uso de eubióticos	
3.13.2	Nutracêuticos	
3.13.3	Minerais	
3.14	Conclusão e perspectivas futuras	132
3.15	Referências bibliográficas	133
CAPÍTULO 4 - IMPORTÂNCIA DO BEM-ESTAR NA PROMOÇÃO DA SAÚDE ANIMAL, PREVENÇÃO DE DOENÇAS E USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS		136
4.1	Importância do bem-estar na suinocultura moderna	138
4.2	Bem-estar animal e estresse	141
4.3	Avaliação do bem-estar animal	143
4.4	Monitoria do bem-estar animal na rotina da granja	145
4.5	Considerações finais	154
4.6	Referências bibliográficas	154
CAPÍTULO 5 - BIOSSEGURANÇA – UM NOVO PILAR DA SUINOCULTURA MODERNA		160
5.1	Introdução	161
5.2	Biossegurança e seus benefícios na produção	161
5.2.1	Impactos econômicos das doenças no rebanho	
5.2.1.1	Doenças exóticas e implicações econômicas para o país	
5.2.1.2	Doenças endêmicas e uso indiscriminado de antimicrobianos	
5.3	Benefícios da saúde no rebanho – AMR	172
5.4	Estratégias e procedimentos de biossegurança	175
5.4.1	Localização da unidade de produção	
5.4.2	Instalações necessárias para boas práticas de biossegurança	
5.4.3	Entrada de pessoas	
5.4.4	Veículos	
5.4.5	Entrada de equipamentos e suprimentos em geral	
5.4.5.1	Procedência da ração e ingredientes para fábrica	
5.4.5.2	Sala e câmara de descontaminação para entrada de equipamentos, suprimentos e sêmen	
5.4.6	Controle de pragas	
5.4.6.1	Doenças que podem ser transmitidas	
5.4.7	Processamento e destinação de animais mortos e lixos	
5.4.8	Manejo de dejetos	
5.5	Treinamentos	190
5.5.1	O que esperar dos colaboradores?	
5.5.2	Importância dos POP's (Procedimentos Operacionais Padrão)	
5.5.3	Novos métodos facilitadores para diferentes colaboradores	
5.5.4	Colaboradores de logística	
5.6	Auditorias dos processos e procedimentos	193

5.6.1	Análise de risco quanto a localização	194
5.7	Conclusão	194
5.8	Referência bibliográficas	194
CAPÍTULO 06 - VACINAÇÃO		204
6.1	Introdução	205
6.2	O sistema imune do suíno e tipos de imunidade	206
6.2.1	Imunidade Inata	
6.3	Resposta imune adaptativa	213
6.4	Impacto dos antibióticos na microbiota e consequentemente no sistema imunológico	217
6.5	Novas tecnologias em vacinologia	218
6.6	A utilização das vacinas como ferramenta e fatores na promoção do bem-estar animal	223
6.7	A utilização das vacinas como ferramenta para diminuir o uso de antimicrobianos	224
6.8	Definição do protocolo vacinal	226
6.8.1	Imunização de matrizes com foco na reprodução	
6.8.2	Imunização de matrizes para modulação da resposta imune passiva	
6.8.3	Imunização de leitões	
6.9	Vacinas nos sistemas de produção de suínos no Brasil	232
6.10	Boas práticas no processo de vacinação. Cuidados na utilização das vacinas versus manejo	236
6.11	Principais fatores que impactam a eficácia de uma vacina	244
6.12	Reações adversas causadas por vacinas	247
6.13	Considerações finais	248
6.14	Referências bibliográficas	249
CAPÍTULO 07 - DIAGNÓSTICO		252
7.1	Introdução	253
7.2	Visita ao sistema de produção	254
7.2.1	Histórico da granja	
7.2.2	Avaliação das instalações	
7.2.3	Avaliação das fases de criação	
7.2.4	Avaliação clínica do plantel	
7.2.5	Seleção dos animais para coleta de material	
7.2.6	Necropsia	
7.2.7	Coleta de material para diagnóstico	
7.2.8	Envio do material ao laboratório de diagnóstico	
7.2.9	Ferramentas de diagnóstico laboratorial	
7.2.10	Monitoramento sanitário	
7.2.11	Diagnóstico diferencial	
7.2.12	Tomada de decisão baseada nas informações obtidas	
7.3	Considerações finais	278
7.4	Referências bibliográficas	279

CAPÍTULO 08 - EUBIÓTICOS NA PRODUÇÃO DE SUÍNOS	282
8.1 Introdução	283
8.2 Posbióticos	285
8.3 Acidificantes	289
8.4 Fitogênicos Bioativos	297
8.5 DFMs (<i>Direct-Fed Microbials</i>) e Probióticos	305
8.6 Considerações finais	311
8.7 Referências bibliográficas	312
CAPÍTULO 09 - RELAÇÃO DA FÁBRICA DE RAÇÃO COM O USO PRUDENTE DE ANTIMICROBIANOS	318
9.1 A importância do conceito de análise de risco na produção de um alimento seguro	319
9.2 Relação da fábrica de ração com a inocuidade de alimentos, uso racional de antimicrobianos e bem-estar único	320
9.3 Processo de limpeza das instalações, equipamentos e utensílios	323
9.4 Controle integrado de pragas	327
9.5 Controle de resíduos e efluentes	328
9.6 Normas importantes para fábrica de rações	330
9.7 Normas vigentes	332
9.8 Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas e embalagens	333
9.9 Padrão para milho	333
9.10 Controle de matérias-primas	335
9.11 Embalagens	336
9.12 Higiene e saúde pessoal	336
9.13 Potabilidade de água e higienização do reservatório	338
9.13.1 Prevenção da contaminação cruzada	
9.14 Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos	341
9.15 Programa de rastreabilidade e recolhimento de produtos (Recall)	344
9.16 Considerações finais	345
9.17 Modelos de planilhas e formulários	346
9.18 Referências bibliográficas	349
CAPÍTULO 10 - MEIO AMBIENTE	350
10.1 Introdução	351
10.2 Vias de administração de antimicrobianos em suínos e eliminação no ambiente	354
10.3 Presença de antimicrobianos nos dejetos de suínos	356
10.4 Impacto do desperdício de ração e água de bebida medicada nos resíduos da suinocultura	359
10.5 Dispersão de antimicrobianos por meio de resíduos da suinocultura no meio ambiente (solo e água)	360
10.6 Ambiente da suinocultura e resistência antimicrobiana	361
10.7 Presença de bactérias resistentes e genes de resistência na ração dos suínos	362
10.8 Presença de bactérias resistentes e genes de resistência na água de bebidas dos suínos	363
10.9 Presença de bactérias e genes de resistência nos dejetos de suínos	364
10.10 Dispersão de bactérias resistentes e genes de resistência por meio de resíduos da suinocultura no solo e águas superficiais	364
10.11 Atuação dos sistemas de tratamento e manejo dos dejetos na propagação de ATM e AMR	365
10.12 Considerações finais	367
10.13 Referências bibliográficas	368



01

Resistência bacteriana: A interface entre saúde humana e animal

Autores: **VALIATTI, T. B.; CAYÔ, R.; GALES, A.C.***

Contato: ana.gales@unifesp.br

1.1 Breve histórico e conceitos gerais

Ao longo da história da humanidade, muitas descobertas no campo das ciências médicas foram importantes para o aumento da expectativa de vida¹. Dentre elas, duas revolucionaram a conduta clínica das doenças infecciosas:

- I. As vacinas, que foram e são fundamentais para o controle e a erradicação de importantes epidemias e pandemias²;
- II. Os antimicrobianos, que permitiram o tratamento eficaz das mais variadas patologias infecciosas existentes, diminuindo drasticamente a morbimortalidade dos pacientes acometidos³. O primeiro agente antimicrobiano utilizado na clínica foi a sulfacrisoidina, em 1935, um composto sintético pertencente à classe das sulfonamidas, marcando o início da era antimicrobiana⁴. Entretanto, o primeiro antimicrobiano de origem natural foi a penicilina, descoberta por Alexander Fleming em 1928, a partir do fungo *Penicillium chrysogenum* (anteriormente chamado *P. notatum*), e utilizada clinicamente somente a partir de 1940, com o tratamento de soldados ingleses feridos durante a Segunda Grande Guerra Mundial⁵. O período entre 1944 e 1972 foi considerado a “era de ouro dos antimicrobianos”, devido ao grande número de compostos ativos descobertos⁶. A magnitude do impacto causado pela descoberta e utilização dos antimicrobianos na medicina pode ser observado pelos prêmios Nobel de Medicina conferidos a Alexander Fleming em 1945, e a Selman A. Waksman em 1952, pela descoberta da penicilina e da estreptomicina, respectivamente. Desde então, ao

1. HUTCHINGS, M.I., TRUMAN A.W., WILKINSON B., 2019; PLOTKIN, S. A., 2005

2. PLOTKIN, S. A., 2005.

3. MOHR, K. I., 2016; PERRY J., WAGLECHNER N., WRIGHT, G., 2016.

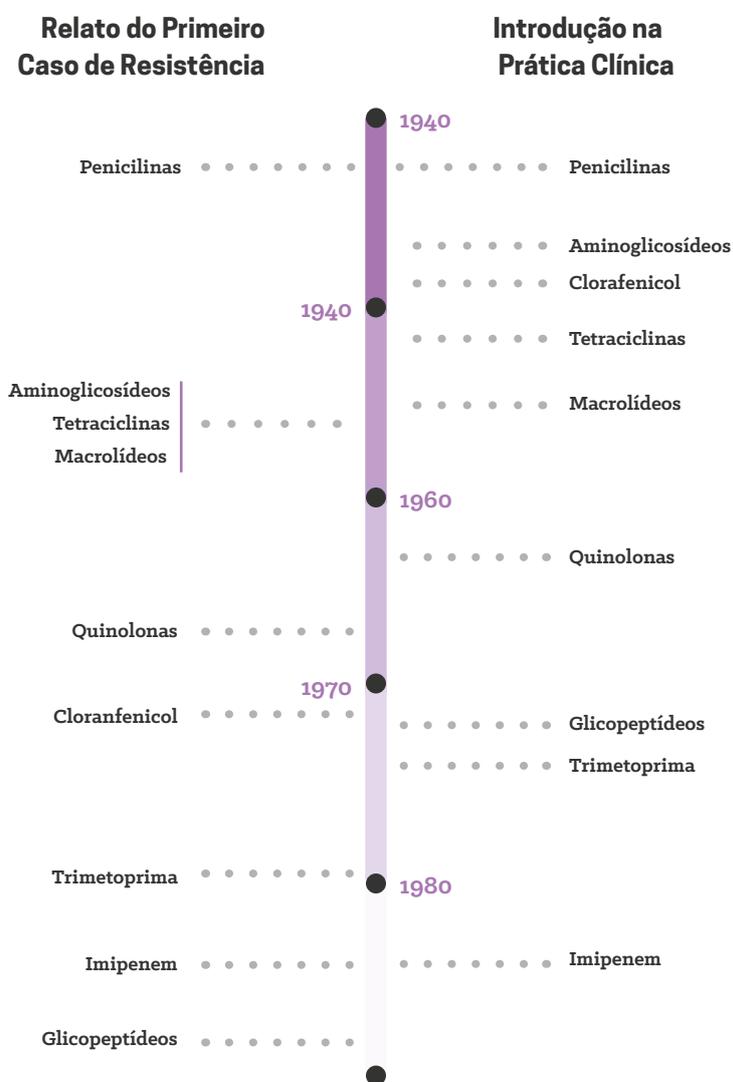
4. HUTCHINGS, M.I., TRUMAN, A.W., WILKINSON, B., 2019; PERRY J., WAGLECHNER N., WRIGHT, G., 2016.

5. FLEMING A., CHAIN E. et al., 1947.

6. MOHR, K. I. et al., 2016.

menos 16 classes diferentes de antimicrobianos naturais e/ou sintéticos foram descobertas⁷, as quais agem inibindo, principalmente, a síntese da parede celular, a síntese proteica, a duplicação do DNA, a síntese do ácido fólico, ou desestruturando a integridade da membrana citoplasmática bacteriana⁸.

Inicialmente, acreditava-se que os antimicrobianos seriam capazes de erradicar as mortes ocasionadas pelas doenças infecciosas. Entretanto, não demorou muito para que essa projeção fosse esquecida, uma vez que cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* à penicilina foram reportadas dois anos após o início do seu uso clínico⁹, o mesmo sendo verificado com as demais classes de antimicrobianos nas décadas seguintes, como pode ser observado na **Figura 1**.¹⁰

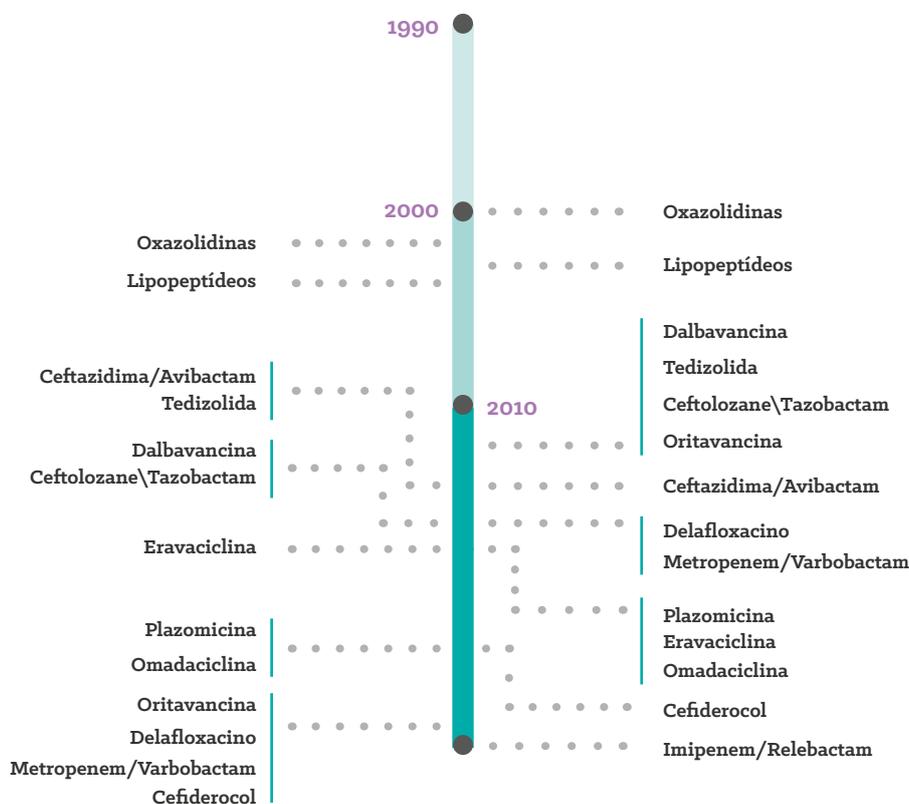


7. GAYNES, R., 2017; HUTCHINGS, M.I., TRUMAN, A.W., WILKINSON, B., 2019.

8. HUTCHINGS, M.I., TRUMAN, A.W., WILKINSON, B., 2019.

9. FINLAND, M., 1979.

10. FINLAND, M., 1979; PERRY J., WAGLECHNER N., WRIGHT, G., 2016.



↑ **Figura 1** - Comparação entre o ano de introdução das diferentes classes de antimicrobianos e o primeiro relato de resistência in vivo a esses compostos.

Fonte: Finland, M. (1979).

Um ponto importante para compreender a evolução da resistência aos antimicrobianos é entender como ocorre a seleção de bactérias resistentes aos antimicrobianos. O primeiro conceito importante é que o antimicrobiano não gera a resistência, mas exerce pressão seletiva em uma determinada população bacteriana, favorecendo a seleção e o crescimento de bactérias resistentes, que existem naturalmente¹¹. Basicamente, existem duas vias que permitem a ocorrência desse fenômeno, a primeira é por meio de mutações cromossômicas¹² e a segunda é através da aquisição de genes de resistência exógenos mediados por elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons¹³. Essa última via é a mais preocupante do ponto de vista epidemiológico, devido

11. HUGHES, D., 2014.

12. HUGHES, D., 2014.

13. PARTRIDGE, S.R. et al., 2018.

ao risco de transferência vertical inter e intra espécies/gêneros bacterianos¹⁴, podendo ainda ocorrer tanto no ambiente hospitalar como no meio ambiente¹⁵. O segundo conceito importante sobre a problemática da resistência aos antimicrobianos, é que se trata de um fenômeno natural e antigo¹⁶, uma vez que boa parte dos compostos com atividade antimicrobiana foram isolados de bactérias e fungos ambientais¹⁷, selecionando resistência nesses microrganismos ao longo de sua evolução. Portanto, sempre que um antimicrobiano é administrado como profilaxia ou tratamento em seres humanos e em animais, automaticamente está exercendo pressão seletiva sob a microbiota do hospedeiro, propiciando a seleção, favorecendo o crescimento de cepas resistentes e a transferência de genes de resistência¹⁸.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta o fenômeno da resistência bacteriana como uma das ameaças à sobrevivência da espécie humana neste século¹⁹. Em um relatório financiado pelo National Health Service (NHS) e a Wellcome Trust do Reino Unido, publicado em 2016, indicou que caso medidas eficazes não sejam implementadas no controle da disseminação de bactérias multirresistentes (MDR) aliadas ao uso racional dos antimicrobianos, 10 milhões de pessoas irão morrer de infecção causadas por bactérias MDR no ano de 2050, sendo a grande maioria em regiões menos desenvolvidas, como parte da Ásia e a África²⁰. O mesmo relatório reportava ainda que o investimento total das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos antimicrobianos entre os anos de 2003 e 2013 era de apenas 5%²¹. Esse cenário se modificou nos últimos anos após o reconhecimento da resistência bacteriana como um problema de saúde pública mundial. Sob a iniciativa 10 x 20 promovida pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) e apoiada por diversas sociedades e entidades²², entre os anos de 2014 e 2020, 12 antimicrobianos foram desenvolvidos e aprovados para uso clínico, superando a expectativa de termos dez novos antimicrobianos desenvolvidos até o ano de 2020²³, como mostrado na **Figura 2**.

14. PARTRIDGE, S.R. et al., 2018.

15. SHINTANI, M., 2017.

16. D’COSTA, V.M. et al., 2011.

17. D’COSTA, V.M. ET AL., 2011; HUGHES, D., 2014; HUTCHINGS, M.I., TRUMAN, A.W., WILKINSON, B., 2019.

18. HUGHES, D., 2014.

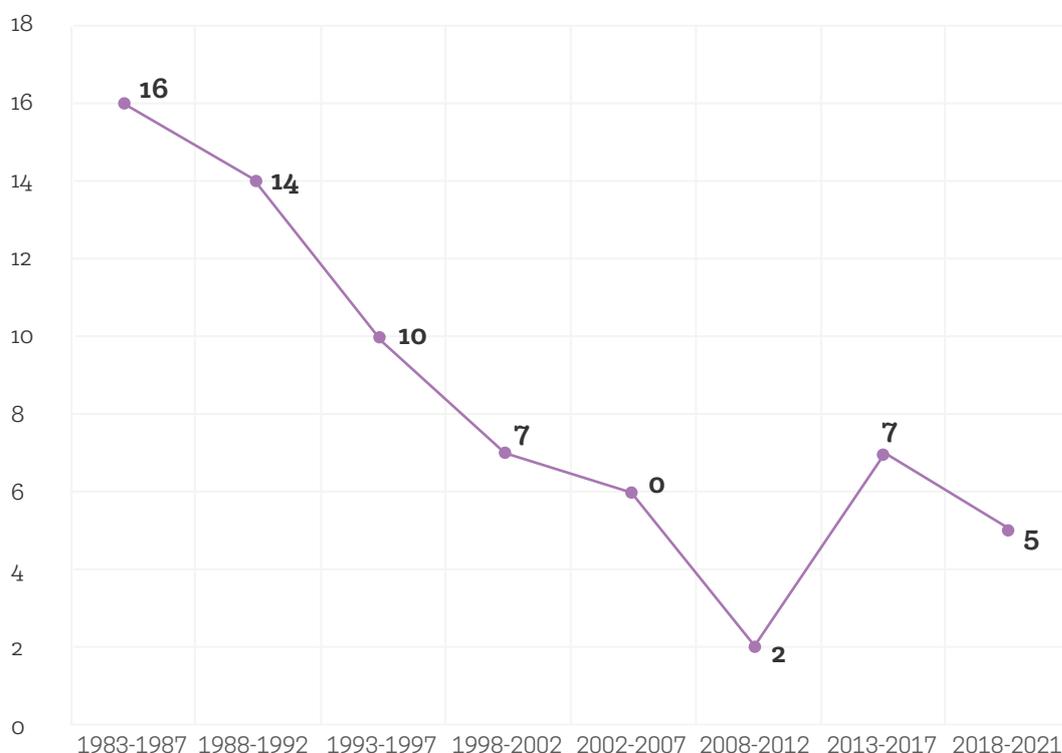
19. WHO, 2015; WHO, 2017.

20. O’NEILL, J., 2016.

21. O’NEILL, J., 2016.

22. IDSA, 2010.

23. TALBOT, G.H. et al., 2019.



↑ **Figura 2** - Número de novos antimicrobianos aprovados para uso clínico no período de 1983 e 2021.

Fonte: Adaptado de Talbot (2019).

Ainda que novos antimicrobianos ou associações de drogas antigas com novos inibidores frente a bacilos gram-negativos (BGN) tenham sido lançados no mercado ou estão em Fase 3 de testes clínicos, relatos de resistência (**Figura 1**) a tais compostos já começaram a surgir em vários países²⁴. De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos, aproximadamente mais de dois milhões de pessoas são infectadas por bactérias MDR e pelo menos 23.000 pessoas morrem anualmente no país em decorrência dessas infecções²⁵. Dados semelhantes são observados na Europa, onde o número de mortes atribuídas a infecções causadas por bactérias resistentes a antimicrobianos foi em torno de 33.000. Esses autores ainda notaram que a maior carga de doença foi observada em crianças menores de um ano, ou idosos acima dos 65 anos²⁶. No mundo, as taxas de mortalidade podem alcançar a marca de 700.000 pessoas/ano²⁷. Além disso,

24. BARNES, M.D. et al., 2018; DI BELLA, S. et al., 2021; DULYAYANGKUL, P. et al., 2020; GOLKAR, T. ET AL., 2021; MALIK, S. et al., 2020.

25. COLLIGNON, P. et al., 2015.

26. CASSINI, A. et al., 2019.

27. O'NEILL, J., 2016.

estima-se que 30% dos antimicrobianos (47 milhões de doses) são prescritos desnecessariamente só nos Estados Unidos, aumentando os riscos de alergias e quadros diarreicos fatais causados por *Clostridium difficile*, entre outras reações adversas²⁸.

O uso inadequado dos antimicrobianos ocorre quando são prescritos para tratar infecções que não são causadas por bactérias; quando o tipo de antibiótico prescrito não é o adequado para tratar a infecção; ou quando a dose, via de administração e/ou tempo de tratamento não é o recomendado. Diante disso, o uso inadequado contribui para acelerar o processo de AMR (resistência antimicrobiana), visto que amplifica a pressão seletiva exercida por estes²⁹. Estudos disponíveis na literatura documentam bem a associação entre uso de antimicrobianos a elevadas taxas de resistência, evidenciando assim, que a redução de uso inadequado de antimicrobianos poderia levar à diminuição das taxas de resistência³⁰.

Diante da importância dos níveis de consumo de antimicrobianos, a OMS tem tentado realizar o monitoramento dessas taxas em diversas localidades do mundo. Em uma dessas iniciativas, foi elaborado o documento sobre o consumo de antimicrobianos em 65 países e regiões, publicado em 2018. Nesse documento, foi reportado que a Dose Diária Definida (DDD)/1000 habitantes por dia variou de 4,4 (Burundi) a 64,4 (Mongolia)³¹. Quando analisado somente dados dos países das Américas, o Brasil apresenta a maior taxa de consumo, 22,75, sendo as penicilinas os antimicrobianos mais consumidos³².

1.2 Vigilância epidemiológica e impacto da resistência bacteriana aos antimicrobianos no ambiente hospitalar

Embora a resistência bacteriana seja um problema emergente entre patógenos majoritariamente comunitários, ou mesmo amplamente consolidado, como é o caso de *Mycobacterium tuberculosis*³³, seu impacto na redução drástica das opções terapêuticas alcançou níveis alarmantes em instituições de saúde, como no ambiente hospitalar³⁴. Dentre todas as unidades hospitalares, sem sombra de dúvidas, as maiores taxas de resistência aos antimicrobianos são verificadas nas unidades de terapia intensiva (UTIs)³⁵. Tal fato ocorre devido à presença concomitante dos principais fatores de

28. CDC, 2013; HERSH, A.L. et al., 2016.

29. GOOSSENS, H, et al., 2005; WHO, 2019.

30. GOOSSENS, H, et al., 2005; Costelloe, C. et al., 2010.

31. WHO, 2019.

32. WHO, 2019.

33. FISHER, J.F., MOBASHERY, S., 2016.

34. MULVEY, M.R., SIMOR, A.E., 2009.

35. PALMS, D.L. et al., 2018; SAHARMAN, Y.R. et al., 2021.

risco (**Figura 3**) para aquisição de infecções causadas por bactérias multirresistentes (MDR), como uso de procedimentos invasivos (ventilação mecânica e uso de cateter de longa permanência), tempo de hospitalização prolongada, grau de exposição a pacientes infectados/colonizados por cepas MDR, gravidade do paciente (doença de base) e uso de antimicrobianos de amplo espectro³⁶.

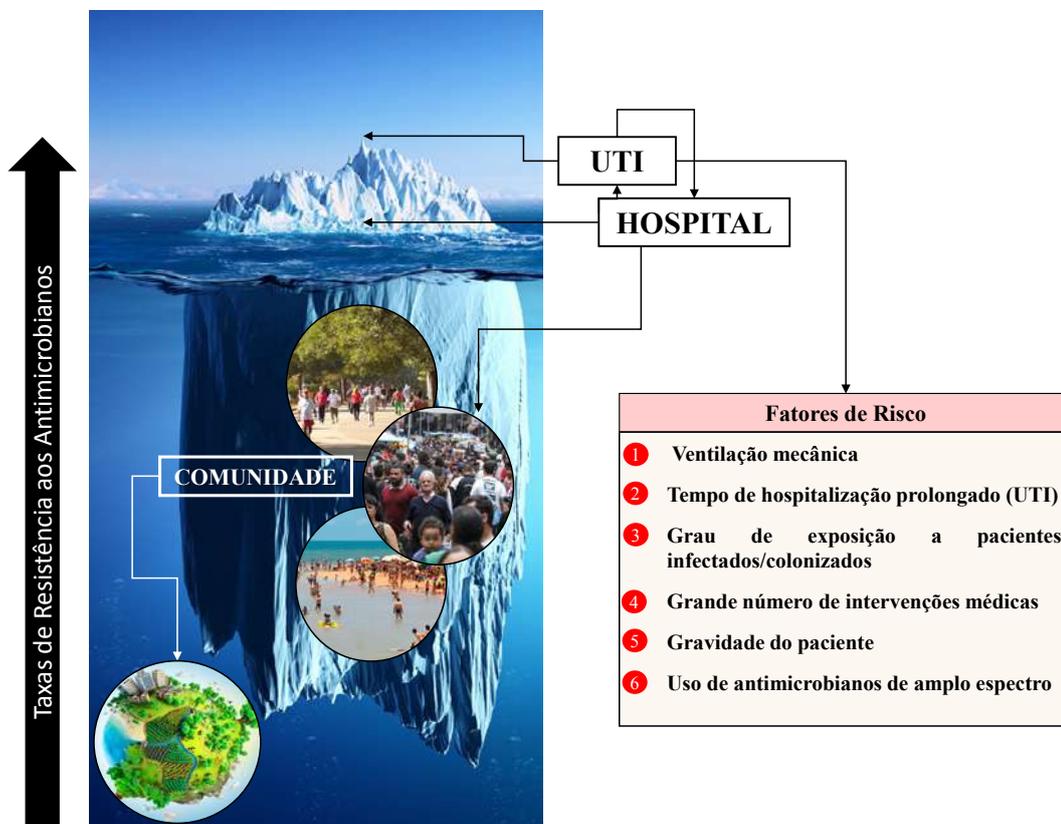
No contexto da resistência bacteriana, a OMS emitiu uma lista de patógenos MDR prioritários para o desenvolvimento de novos antimicrobianos, sendo a escala de prioridade subdividida em crítica (prioridade 1), alta (prioridade 2) e média (prioridade 3)³⁷. Entre os patógenos considerados como críticos pela OMS estão *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos e a ordem Enterobacterales (enterobactérias) resistentes aos carbapenêmicos ou às cefalosporinas de amplo espectro (3ª geração). Entre as enterobactérias, destacam-se a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.* e *Morganella spp.*³⁸. Já aqueles considerados como de prioridade alta, temos *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (ORSA), *Salmonella spp.* resistente às fluoroquinolonas e *Neisseria gonorrhoeae* resistente às cefalosporinas de 3ª geração e às fluoroquinolonas, entre outros³⁹.

36. SAHARMAN, Y.R. et al., 2021.

37. WHO, 2017.

38. WHO, 2017.

39. WHO, 2017.



↑ **Figura 3** - Dinâmica da resistência bacteriana na saúde humana e fatores de risco para colonização e/ou infecção por bactérias MDR no ambiente hospitalar.

Fonte: Adaptado de CDC (2013).

No **Quadro 1** podemos observar os principais fenótipos de resistência bacteriana encontrados na comunidade e no ambiente hospitalar. Enquanto alguns fenótipos são observados entre patógenos que causam infecções comunitárias, como a resistência à penicilina em *Streptococcus pneumoniae*, outros, como a resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii*, ocorre exclusivamente no ambiente hospitalar. Já a resistência oxacilina em isolados de *S. aureus*, que era observada somente no ambiente hospitalar, passou a ser observada também na comunidade a partir da década de 90 e, geralmente, as cepas comunitárias são produtoras de uma toxina necrotizante chamada de Pantone Valentine Leukocidin (PVL).

↓ **Quadro 1** - Principais patógenos e fenótipos de resistência aos antimicrobianos no ambiente hospitalar e na comunidade.

Hospital	Comunidade
<i>Staphylococcus</i> spp. resistente à oxacilina	<i>Staphylococcus</i> spp. resistente à oxacilina
Enterobacterales* resistentes às cefalosporinas de amplo espectro	<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente às penicilinas e aos macrolídeos
Enterobacterales* resistentes aos carbapenêmicos	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> resistente à ciprofloxacino e às cefalosporinas de 3ª geração
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp. e <i>Shigella</i> spp. resistentes às fluoroquinolonas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos	<i>Helicobacter pylori</i> resistente claritromicina
Enterobacterales* resistente às polimixinas	<i>Campylobacter jejuni</i> resistente às fluoroquinolonas
<i>Enterococcus</i> spp. resistente aos glicopeptídeos	<i>Haemophilus influenzae</i> resistente à ampicilina

**Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp.

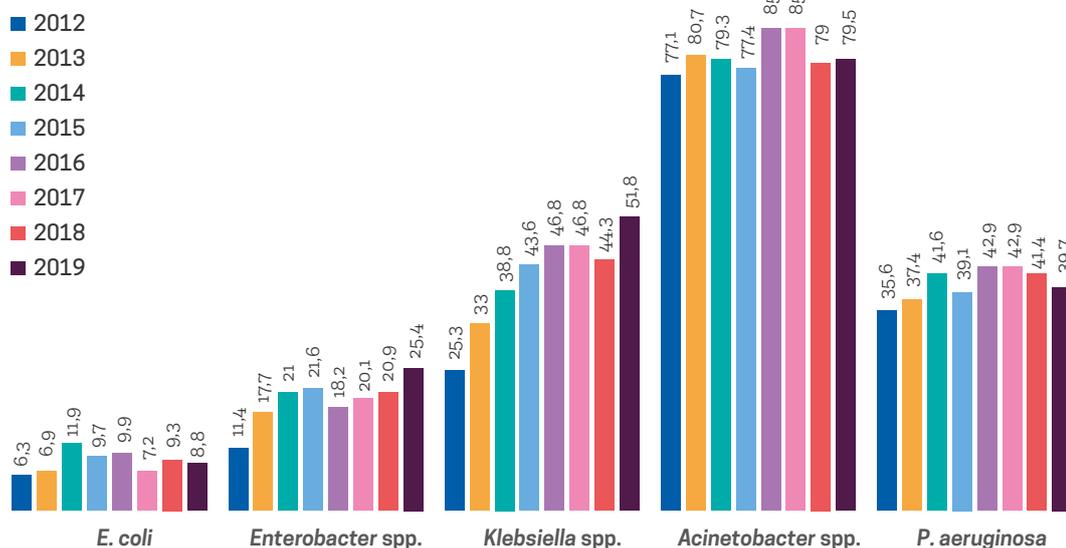
Fonte: Adaptado de WHO (2017).

Atualmente, o Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) promovido pela OMS monitora a ocorrência de bactérias multirresistentes em diversos países do mundo⁴⁰. Em 2021, foi publicado o último relatório que reporta dados de 70 países participantes. Nele pode ser observado que a média de *E. coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração recuperadas de infecção de corrente sanguínea (BSIs) foi de 36,6% (intervalo interquartil [IQR] 17,5-58,3), enquanto o percentual de *S. aureus* resistentes à meticilina foi de 24,9% (IQR 11,4-42,7). Além disso, a taxa de *Acinetobacter* spp. isolado de BSIs resistentes a carbapenêmicos foi de 65,48%. Preocupantemente, esse documento também sugere que países com menos recursos tendem a ter frequências mais altas de bactérias multirresistentes.

Dados do boletim da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) demonstram que *K. pneumoniae*, complexo *A. calcoaceticus-baumannii* e *P. aeruginosa*, todos incluídos como patógenos críticos pela OMS, constam entre os cinco patógenos mais frequentes em infecções de corrente sanguínea primária com confirmação laboratorial (IPCSL), em UTIs para adultos de 1.636 hospitais brasileiros avaliados no ano de 2019⁴¹, com taxas de resistência aos carbapenêmicos de 51,8%, 79,5% e 39,7%, respectivamente, conforme demonstrado na **Figura 4**.

40. WHO, 2021.

41. ANVISA, 2021.



↑ **Figura 4** - Taxas de resistência aos carbapenêmicos entre os principais BGNs isolados de IPCSL em pacientes internados de UTIs adultas no Brasil durante entre os anos de 2012 a 2019.

Fonte: Adaptado dos dados fornecidos pela Anvisa (2021).

Entre as infecções do trato urinário (ITU) no mesmo período, *K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. aeruginosa* foram os patógenos mais frequentes, nessa ordem, com taxas de resistência aos carbapenêmicos de 53,11%, 11,07% e 42,69%, respectivamente. De forma alarmante, as taxas de resistência às cefalosporinas de 3ª e/ou 4ª gerações entre os isolados de *E. coli* recuperados de ITU foi de 53,11%, enquanto os isolados do complexo *A. calcoaceticus-baumannii*, que ocupou a 4ª posição, apresentaram taxas de resistência aos carbapenêmicos de 85,17%⁴². O mesmo boletim indicou ainda que os BGN se mantiveram entre os patógenos mais frequentes causadores de IPCSL em UTIs pediátricas e neonatais⁴³. Adicionalmente, esse mesmo boletim da Anvisa reporta que entre as principais bactérias gram-positivas reportadas estão *Staphylococcus coagulase* negativa e *Staphylococcus aureus*, que apresentaram taxas de resistência à oxacilina de 77,65% e 59,12%, respectivamente.

Conforme demonstrado pelo programa de vigilância mundial SENTRY, entre os anos 2013-2016, sete dos 10 patógenos principais isolados de ICS na América Latina eram BGN, sendo que *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* ocuparam a 1ª, 3ª e 4ª colocações, respectivamente⁴⁴. O mesmo estudo ainda relatou um aumento da frequência de cepas MDR de enterobactérias no período de 20 anos (1997-2016), com as maiores taxas observadas na América Latina (28,1%). Do total de isolados avaliados de *P. aeruginosa* e do complexo *A. calcoaceticus-baumannii*, 26,3% e 70,6% foram considerados MDR. Além disso, 48 cepas pertencentes ao complexo *A. calcoaceticus-baumannii* e 9 cepas de *P.*

42. ANVISA, 2021.

43. ANVISA, 2021.

44. DIEKEMA, D.J. ET AL., 2019.

aeruginosa foram categorizadas como pan-resistentes (PDR), ou seja, resistentes a todos os antimicrobianos disponíveis⁴⁵. Tais estudos demonstram que a América Latina apresenta uma das maiores taxas de resistência aos antimicrobianos em BGN em todo o mundo e o Brasil, sendo o país com maior população e extensão territorial, contribuiu para esse panorama preocupante⁴⁶.

Dentre as várias classes de antimicrobianos existentes, os β -lactâmicos estão entre os mais utilizados para tratamento de infecções hospitalares e comunitárias, visto seu amplo espectro de atividade, incluindo gram-negativos e gram-positivos, eficácia terapêutica e baixa toxicidade⁴⁷. Uma característica comum entre os diferentes grupos de β -lactâmicos é a presença do anel β -lactâmico que promove a inibição da síntese de peptidoglicano, que é o principal componente da parede celular bacteriana⁴⁸. Enquanto em bactérias gram-positivas o principal mecanismo de resistência a essa classe de antimicrobianos é a alteração de sítio alvo (proteínas ligadoras de penicilina ou PBP)⁴⁹, em BGN, a produção de enzimas hidrolíticas, chamadas de β -lactamases, destaca-se como sendo o mecanismo mais efetivo de resistência aos β -lactâmicos⁵⁰. Tais enzimas são capazes de hidrolisar o anel β -lactâmico, inativando a atividade antimicrobiana.

A aquisição de genes codificadores de β -lactamases de espectro estendido (ES β Ls), enzimas estas capazes de hidrolisar todas as penicilinas e cefalosporinas de 1ª e 3ª gerações, além dos monobactâmicos⁵¹, entre as décadas de 80 e 90 por isolados de enterobactérias, principalmente *K. pneumoniae* e *E. coli*, limitou drasticamente o uso de cefalosporinas de amplo espectro para o tratamento de infecções hospitalares, favorecendo então o aumento do uso dos carbapenêmicos (imipenem e meropenem) durante as décadas seguintes⁵². Entretanto, o uso indiscriminado desses β -lactâmicos na prática clínica favoreceu a emergência e a disseminação de genes codificadores de carbapenemases, elevando as taxas de resistência aos carbapenêmicos⁵³. Atualmente, as ES β Ls mais disseminadas no Brasil são as do tipo CTX-M (Cefotaximase), principalmente as variantes CTX-M-2 e CTX-M-15⁵⁴, e as carbapenemases do tipo KPC-2⁵⁵, SPM-1⁵⁶ e OXA-23⁵⁷, entre os isolados de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, intimamente associadas à disseminação de clones epidêmicos ST11,

45. DIEKEMA, D.J. et al., 2019.

46. ANVISA, 2021; DIEKEMA, D.J. et al., 2019; SAMPAIO, J.L., GALES, A.C., 2016.

47. BUSH, K., BRADFORD, P.A., 2016.

48. BUSH, K., BRADFORD, P.A., 2016.

49. FISHER, J.F., MOBASHERY, S., 2016.

50. BUSH, K., 2018; BUSH, K., BRADFORD, P.A., 2016.

51. BUSH, K., 2018; BUSH, K., BRADFORD, P.A., 2016.

52. BUSH, K., 2018.

53. BUSH, K., 2018; BUSH, K., BRADFORD, P.A., 2016.

54. ROCHA, F.R., PINTO, V.P., BARBOSA, F.C., 2016.

55. BRAUN, G. et al., 2018.

56. NASCIMENTO, A.P. et al., 2016.

57. CARDOSO, J.P., et al. 2016.

ST277 e ST79, respectivamente⁵⁸. A alta frequência dessas enzimas em território nacional se deve ainda à localização, na grande maioria das vezes, desses genes em elementos genéticos móveis (MGEs)⁵⁹, como plasmídeos, o que favorece a transferência horizontal entre bactérias de mesma espécie ou entre espécies diferentes. Essa mobilização gênica pode ocorrer tanto no ambiente hospitalar como no meio ambiente⁶⁰. A ampla disseminação genes de resistência aos antimicrobianos entre as diferentes espécies de BGN de importância clínica, muitos dos quais localizados no mesmo MGEs, favoreceu a resistência cruzada aos β -lactâmicos, às fluoroquinolonas e aos aminoglicosídeos, e emergência do fenótipo de resistência extensiva aos antimicrobianos (XDR), quando há apenas duas opções terapêuticas disponíveis⁶¹. Geralmente, as polimixinas, antimicrobianos descontinuados durante a década de 70 devido à sua elevada nefrotoxicidade e neurotoxicidade, retornaram à prática clínica como uma das últimas opções terapêuticas frente a XDR-BGN⁶². Entretanto, verifica-se um aumento das taxas de resistência a esses compostos em isolados de *K. pneumoniae* produtores de KPC-2⁶³ e de *A. baumannii* produtor de OXA-23 e OXA-72, mas em níveis muito inferiores àqueles observados para *K. pneumoniae*⁶⁴.

O fenômeno da resistência bacteriana ocorre como se fosse um efeito em cascata; portanto, cumulativo, onde infecções por bactérias resistentes passam a ser tratadas por antimicrobianos mais potentes. Esse cenário é preocupante, pois afeta as mais variadas vertentes da vida humana. O custo do tratamento de um paciente com infecção por bactéria multirresistente é superior àquele das infecções causadas por bactérias sensíveis, pois geralmente necessitam de maior tempo de hospitalização, testes adicionais, intervenções secundárias e medicamentos mais caros⁶⁵. O impacto econômico é maior ainda se considerado o afastamento do trabalho e das atividades rotineiras⁶⁶. Todas essas consequências da RAM citadas anteriormente são agravadas em situações de violência excessiva, fome, falta de saneamento básico e serviços de saúde precários, que são características marcantes de países subdesenvolvidos⁶⁷. Diante disso, a RAM é considerada pela OMS com um dos dez principais problemas de saúde pública do mundo, e foi um dos poucos temas relacionados à saúde a ser debatido na Assembleia Geral da Organização das Nações Unidas (ONU), onde os chefes de estado se comprometeram em adotar medidas coordenadas para combater a emergência desse fenômeno.

58. BRAUN, G. et al., 2018; CARDOSO, J.P. et al. 2016; NASCIMENTO, A.P. et al., 2016.

59. CAYÔ, R. et al., 2015; MARTINS, W.M.B.S. et al., 2020; PARTRIDGE, S.R. et al., 2018; RAMOS, A.C. et al., 2018; STRELING, A.P. et al., 2018.

60. SHINTANI, M., 2017.

61. MAGIORAKOS, A.P. et al., 2012.

62. POIREL, L, JAYOL, A, NORDMANN, P., 2017.

63. BRAUN, G. et al., 2018.

64. NODARI, C.S. et al., 2020.

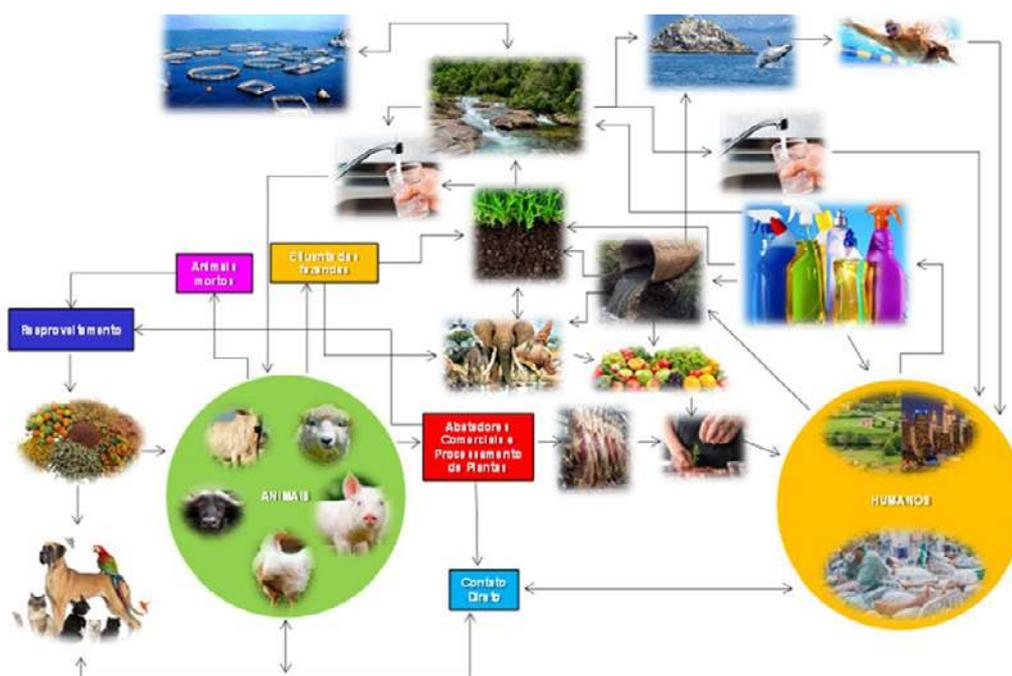
65. WHO, 2018; THE WORLD BANK, 2017.

66. WHO, 2018; THE WORLD BANK, 2017.

67. WHO, 2018; AYUKEKBONG, J.A., NTEMGWA, M., ATABE, A.N., 2017.

1.3 Saúde única e suas aplicações

O conceito “Saúde Única” visa proporcionar uma saúde ideal e unificada para humanos, animais e meio ambiente, por meio de ações promovidas por diversos profissionais das mais diferentes áreas do conhecimento, já que a epidemiologia da resistência bacteriana é complexa e apresenta várias interfaces, como pode ser observado na **Figura 5**⁶⁸. Esse termo é antigo, e surgiu a partir de observações que identificaram a dependência entre humanos, animais e o compartilhamento do mesmo ambiente, como também o compartilhamento de doenças infecciosas ou zoonoses⁶⁹. Acredita-se que cerca de 75% das doenças infecciosas humanas que surgiram ou ressurgiram nos últimos anos são oriundas de animais⁷⁰. Diante disso, associado a outros fatores, como poluição, mudanças climáticas e escassez de recursos naturais, os estudos voltados para perspectivas de Saúde Única tem tido protagonismo, com intuito de promover as condições ideais para seguimento da vida⁷¹.



↑ **Figura 5** - Interface da resistência bacteriana aos antimicrobianos em uma perspectiva de “Saúde Única”.

Fonte: Adaptado de VDD (2002).

68. CANTAS, L. et al., 2013; SURETTE, M.D., WRIGHT, G.D., 2017.

69. CHOMEL, B.B., BELOTTO, A., MESLIN, F.X., 2007; VAN BOECKEL, T.P. et al., 2019.

70. MUNYUA, P.M. et al., 2019.

71. MCEWEN, S.A., COLLIGNON, P.J., 2013.

Tratando-se especificamente sobre a temática da resistência aos antimicrobianos, por muitos anos, os relatos de bactérias MDR estavam restritos ao ambiente hospitalar. Entretanto, principalmente na última década, diversos estudos começaram a evidenciar que animais e meio ambiente tinham importância significativa na disseminação de genes de resistência aos antimicrobianos⁷², demonstrando que essa cadeia é multifatorial, sendo necessária a adoção de medidas que visem conter a disseminação da resistência aos antimicrobianos. Diante disso, a OMS, em 2015, lançou um “Plano de Ação Global”, a fim de combater a resistência antimicrobiana, em que, juntamente dos países membros da Organização das Nações Unidas (ONU), incluindo o Brasil, têm buscado incentivar a criação de planos nacionais para atuarem em relação ao fenômeno global da resistência bacteriana⁷³.

- Recentemente, o Ministério da Saúde brasileiro lançou o “Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única”, contando com a participação de diversos outros ministérios federais, que reconhecem os diferentes ambientes como estando envolvidos na disseminação de bactérias resistentes no país. Esse plano foi aprovado em dezembro de 2018 e sustenta que a perspectiva de Saúde Única seja levada em consideração nos estudos de vigilância, ainda que um modelo integrado ainda não esteja bem estabelecido⁷⁴.

1.4 Resistência aos antimicrobianos na comunidade

A condução de estudos com o objetivo de analisar a colonização do trato gastrointestinal por bactérias MDR em humanos saudáveis na comunidade tem se intensificado nos últimos anos, e os resultados observados são preocupantes. Frequentemente, o relato dessas bactérias colonizando indivíduos saudáveis evidencia que a pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos tem um impacto global. Como exemplo, em um estudo na República Democrática Popular de Laos, foram recuperados 100 isolados de *E. coli* produtores de ES β L em amostras de fezes de 92 crianças saudáveis, evidenciando, portanto, que crianças saudáveis também podem ser um potencial reservatório de bactérias resistentes aos antimicrobianos⁷⁵. De modo similar, um estudo conduzido em uma comunidade remota da Guiana Francesa relatou uma alta prevalência de colonização intestinal por cepas de *E. coli* produtoras de ES β L do tipo CTX-M (CTX-M-1, CTX-M-2 e CTX-M-8)⁷⁶. Os mesmos autores ainda descreveram que pessoas colonizadas podem contribuir para a disseminação de microrganismos resistentes através de viagens, inclusive entre continentes⁷⁷. Além disso, foi sugerido ainda que a alta densidade populacional, pobreza, e acesso restrito a água potável são fatores determinantes para a intensificação da disseminação de bactérias produtoras de ES β L⁷⁸.

72. BENGTTSSON-PALME, J., KRISTIANSSON, E., LARSSON, D.G.J., 2018; KNAPP, C.W. et al., 2010.

73. WHO, 2015.

74. MINISTÉRIO DA SAUDE, 2018.

75. STOESEER, N. et al., 2015.

76. WOERTHER, P.L. et al., 2013a.

77. WOERTHER, P.L. et al., 2013b.

78. WOERTHER, P.L. et al., 2013b.

A colonização do trato gastrointestinal por bactérias resistentes é preocupante, uma vez que tais patógenos também podem carrear fatores de virulência que facilitam a sua adesão e translocação, podendo dessa forma ocasionar infecções em outros sítios, como infecção de corrente sanguínea⁷⁹. Um outro estudo relata que a colonização por Enterobacterales resistentes aos carbapenêmicos, no momento da admissão do paciente na UTI, aumenta o risco de desenvolvimento de infecção e consequente mortalidade⁸⁰. Além disso, uma forte associação entre a colonização prévia por bactérias resistentes aos carbapenêmicos ao desenvolvimento subsequente de infecção de corrente sanguínea por esses microrganismos foi também demonstrada⁸¹.

O papel na contaminação ambiental por bactérias MDR em grandes centros fica nítido em um estudo francês, que reportou a presença de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos e carreadoras do gene codificador da carbapenemase NDM-1 em amostras fecais de viajantes saudáveis que haviam visitado recentemente a Índia⁸². Tal resultado pode ser justificado pela alta frequência de enterobactérias produtoras de NDM-1 recuperadas de água de ambientes urbanos da cidade de Nova Deli, o que favoreceria a colonização intestinal de turistas, que funcionariam como reservatórios de bactérias MDR⁸³. A NDM-1 recebeu atenção nos últimos anos devido à sua rápida disseminação global favorecida por um complexo MGE⁸⁴.

1.5 Resistência aos antimicrobianos em animais de produção

Em todo o mundo, é comum o relato de bactérias MDR colonizando animais de produção destinados a alimentação humana⁸⁵. Frequentemente, essas bactérias carregam genes de resistência de importância clínica, principalmente ESβL do tipo CTX-M⁸⁶, usualmente reportada em carne de frango⁸⁷. Entretanto, genes codificadores de carbapenemases dos grupos NDM, KPC e IMP também já foram relatados⁸⁸, evidenciando a importância desses animais na cadeia de disseminação de bactérias MDR. A ocorrência de genes de resistência aos antimicrobianos no ambiente agropecuário está intimamente conectada com o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento e metafláticos⁸⁹, exercendo uma pressão seletiva na microbiota, tornando-os reservatórios de genes

79. WANG, Y.H., 2021.

80. MCCONVILLE, T.H. et al., 2017.

81. KONTOPOULOU, K. et al., 2019.

82. RUPPÉ, E. et al., 2014.

83. AHAMMAD, Z.S., SREEKRISHNAN, T.R., 2014.

84. BUSH, K., 2016.

85. WEE, B.A., MULOI, D.M., VAN BUNNIK, B.A.D., 2020.

86. FINLAND, M., 1979.

87. BOTELHO, L.A.B. et al., 2020.

88. KÖCK, R. et al., 2018; WANG, B., SUN, D., 2015.

89. VAN BOECKEL, T.P. et al., 2015.

de resistência aos antimicrobianos. Estes, conseqüentemente, caso estejam localizados em MGEs, podem ser transferidos para espécies de importância zoonótica e médica⁹⁰.

Um importante exemplo desse cenário complexo é o surgimento do gene plasmidial *mcr-1*, responsável por conferir fenótipo de resistência à colistina (polimixina E), que é uma das últimas opções terapêuticas para tratar BGN MDR em infecções hospitalares. Possivelmente, esse gene foi selecionado a partir do uso excessivo de colistina em fazendas chinesas⁹¹, e atualmente não está mais restrito a esse setor, tendo sido relatado em isolados clínicos de diversos países, incluindo o Brasil⁹². Pouco é conhecido sobre o consumo de antimicrobianos em animais de criação no Brasil.

Quando analisado o consumo de antimicrobianos na pecuária, em 2010 o Brasil ocupava a terceira colocação e, em projeções realizadas para o ano de 2030, evidenciou-se que o Brasil manterá essa colocação, o que faz do país um dos principais consumidores de antimicrobianos na pecuária no mundo⁹³. O alto consumo de antimicrobianos na pecuária acaba espelhando o surgimento e ocorrência de bactérias MDR em animais e produtos alimentícios de países em desenvolvimento, com destaque para China e Índia. Contudo, é importante ressaltar a emergência de focos de resistência aos antimicrobianos no Brasil e Quênia⁹⁴.

Seguindo a tendência internacional, com exemplos como Estados Unidos e Europa, o Brasil, ao longo dos anos, tem conduzido algumas medidas com a finalidade de proibir o uso de antimicrobianos como aditivos para melhorar o crescimento dos animais de produção. O primeiro a ser proibido foi avoparcina em 1998 e, desde então, vários outros já foram retirados do mercado com esse objetivo, como a colistina em 2016 e, mais recentemente, tilosina, licomicina e tiamulina⁹⁵. Com intuito de reverter a participação da pecuária na disseminação de genes de resistência aos antimicrobianos, durante a elaboração do “Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos”, o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) assumiu o compromisso de desenvolver esse mesmo plano no âmbito da agropecuária (PAN-BR AGRO)⁹⁶.

1.6 Resistência aos antimicrobianos no meio ambiente

O meio ambiente é um importante reservatório de bactérias carreadoras de diferentes mecanismos de resistência. No Brasil, já foi relatada a contaminação de rios e águas costeiras por esgoto com BGNs presentes no ambiente hospitalar, como aqueles produtores das carbapenemases KPC-2,

90. XIONG, W., SUN, Y., ZENG, Z., 2018

91. LIU, Y.Y. et al., 2016.

92. DALMOLIN, T.V. et al., 2017.

93. VAN BOECKEL, T.P. et al., 2015.

94. VAN BOECKEL, T.P. et al., 2019.

95. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018.

96. MAPA, 2021.

SPM-1 e NDM-1⁹⁷. Também já foi relatado a ocorrência de diversos outros mecanismos de resistência de importância clínica em bactérias isoladas de solos⁹⁸. Por outro lado, bactérias ambientais também constituem fonte de aquisição de genes de resistência a antimicrobianos de importância clínica. São exemplos clássicos dessa situação a aquisição do gene *qnrA* (quinolone resistance gene) de uma bactéria de ambiente aquático, *Shewanella algae*⁹⁹, e do gene *bla_{CTX-M}*, codificador de uma ESβL chamada cefotaximase de Munique, isolado de uma bactéria de solo, *Kluyvera spp.*¹⁰⁰.

É importante ressaltar que o Brasil, assim como muitos países em desenvolvimento, carece de saneamento básico e água potável para uma boa parcela da população, com muitos indivíduos vivendo abaixo da linha da pobreza¹⁰¹. Devido as proporções continentais verificadas em nosso país, encontramos questões socioeconômicas e culturais distintas. Somado a isso, vários estudos têm demonstrado que estações mais quentes do ano apresentariam maiores taxas de resistência aos antimicrobianos em BGNs, uma vez que estes se multiplicariam melhor, demonstrando uma sazonalidade na frequência de bactérias MDR¹⁰². Nesse contexto, países tropicais como o Brasil apresentariam todos os fatores para o desenvolvimento e disseminação de bactérias MDR no ambiente.

1.7 Resistência aos antimicrobianos em alimentos

A contaminação de alimentos por bactérias MDR é uma das principais preocupações, principalmente quando se trata de alimentos consumidos crus, como leite não pasteurizado e vegetais, pois estes aumentam a exposição humana a tais patógenos. De modo geral, a ingestão de bactérias carregadoras de mecanismos de resistência não causa um impacto clínico imediato na saúde humana, contudo, essas bactérias podem transferir esses mecanismos de resistência para outras bactérias presentes na microbiota intestinal, ou até mesmo se estabelecerem como parte da microbiota.

Na literatura, é possível identificar diversos estudos que relatam a ocorrência de bactérias MDR em alimentos, como é o caso daqueles desenvolvidos na Holanda¹⁰³ e no Equador¹⁰⁴, que identificaram bactérias produtoras de ESβL em vegetais. Estudos canadenses reportam genes codificadores de carbapenemases em frutos do mar importados do sudeste asiático¹⁰⁵. Recentemente, um estudo

97. CAMPANA, E.H. et al., 2017; DROPA, M. et al., 2016; FUENTEFRIA, D.B. et al., 2008; PICÃO, R.C. et al., 2013; TURANO, H. et al., 2016.

98. FURLAN, J.P.R., PITONDO-SILVA, A., STEHLING, E.G., 2018; FURLAN, J.P.R., STEHLING, E.G., 2018.

99. POIREL, L. et al., 2005.

100. DECOUSSER, J.W., POIREL, L., NORDMANN, P., 2001.

101. COLLIGNON, P. et al., 2015.

102. RODRIGUES, F.S. et al., 2019.

103. REULAND, E.A. et al., 2014.

104. ORTEGA-PAREDES, D. et al., 2018.

105. MORRISON, B.J., RUBIN, J.E., 2015.

desenvolvido com vegetais comercializados em São Paulo demonstrou a presença de *Enterobacteriales* produtoras de ES β L em 10,4% das amostras analisadas¹⁰⁶.

1.8 Compartilhamento de genes de resistência entre humanos e animais

Embora para fins didáticos tenhamos apresentado a presença de bactérias resistentes nos distintos nichos ecológicos, estes não são individualizados, mas compartilhados entre todos os hospedeiros e bactérias MDR. Dois estudos prévios desenvolvidos refletem bem a premissa de que tudo está interligado, pois demonstraram o compartilhamento de bactérias carreadoras de genes de resistência aos antimicrobianos entre a microbiota de galinhas e seus criadores¹⁰⁷. Em um estudo conduzido em Iowa, Estados Unidos, foi identificado que suinocultores eram seis vezes mais propensos a serem colonizados por *S. aureus* resistentes à oxacilina do que pessoas sem exposição atual a suínos. Esse achado sugere que os indivíduos com contato com animais podem ter uma alta prevalência de exposição e, potencialmente, infecção por *S. aureus* resistentes a antibióticos, incluindo cepas de *S. aureus* associados à criação de animais¹⁰⁸. Além do mais, os animais de estimação também fazem parte desse contexto de compartilhamento de bactérias MDR. Na literatura, já foi descrito o compartilhamento de *Salmonella*¹⁰⁹ e *Campylobacter*¹¹⁰ entre animais de estimação e humanos. Um outro caso clássico que podemos citar é um estudo desenvolvido na Nova Zelândia, que demonstrou a presença de uma cepa de *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina, isolada de um cachorro e pertencente ao mesmo clone que já havia sido encontrado em aves e em humanos¹¹¹. No Brasil, foi relatado a ocorrência de otite em um cão por *P. aeruginosa* ST233 produtora de VIM-2, cujo dono havia sido anteriormente hospitalizado em UTI e permanecia colonizado por essa mesma cepa¹¹². No país foi ainda relatado a presença de *Acinetobacter seifertii* produtor de OXA-58 na microbiota de cisnes de pescoço negro que habitam os lagos do Parque Zoológico de São Paulo em 2012¹¹³, e que apresentava padrão de PFGE idêntico (mesmo clone) a de um isolado de *A. seifertii* carreador de *bla*_{OXA-58}, recuperado quase 20 anos antes, de um paciente internado em um hospital terciário da cidade de São Paulo¹¹⁴. Em um outro estudo brasileiro, verificou-se a ocorrência de cepas de *P. aeruginosa* produtoras de SPM-1, pertencentes ao clone epidêmico ST277, na microbiota da espécie de ave migratória *Dendrocygna viduata*, conhecida como irerê, de ampla dispersão nacional¹¹⁵, demonstrando o impacto da contaminação ambiental exercida pela atividade antrópica.

106. LOPES, R. Et al., 2021.

107. NGUYEN, V.T. et al., 2019; VAN HOEK, A.H.A.M. et al., 2020.

108. WARDYN, S.E. et al., 2015.

109. OLOYA, J. et al., 2007.

110. IANNINO, F. et al., 2019; MOHAKUD, N.K. et al., 2019; SATO, Y. et al., 2000; THÉPAULT, A. et al., 2020.

111. MANSON, J.M. et al., 2003.

112. FERNANDES, M.R. et al., 2018.

113. NARCISO, A.C. et al., 2017.

114. CAYÔ, R. et al., 2016.

115. MARTINS, W.M.B.S., 2018.

1.9 Considerações finais

A epidemiologia da resistência bacteriana é complexa, põe em risco a saúde individual e coletiva. Infecções causadas por bactérias resistentes a antimicrobianos frequentemente são tratadas com terapia antimicrobiana empírica inadequada, aumentando a chance de fracasso terapêutico e a mortalidade dos pacientes acometidos. A falta de opções terapêuticas põe em risco também a realização de outros procedimentos terapêuticos, como a realização de grandes cirurgias, a utilização de quimioterapia e radioterapia para o tratamento de pacientes com câncer e a realização de transplantes. Embora bactérias resistentes ocorram naturalmente, o uso de antimicrobianos exerce forte pressão seletiva, favorecendo o crescimento de bactérias resistentes e a troca de genes de resistência. O uso de desinfetantes e a contaminação por metais pesados também exercem pressão seletiva no ambiente, já que a bactéria pode utilizar mecanismos comuns para resistir à presença de desinfetantes, metais pesados e antimicrobianos. Dessa maneira, é da responsabilidade de toda a sociedade o uso prudente de antimicrobianos. Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos deveriam existir não somente em instituições de saúde humana, como aquele recomendado pela Anvisa, mas também nos distintos ambientes que fazem uso desses medicamentos¹¹⁶. O Centro de Medicina Veterinária (CVM) da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos desenvolveu um “Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos” na medicina veterinária, numa estratégia multifacetada e plurianual projetada para retardar o surgimento de resistência decorrente do uso de antibióticos em animais e garantir, assim, a disponibilidade de antibióticos seguros e eficazes para uso em animais e humanos¹¹⁷. Nesse contexto, a abordagem de Saúde Única tem sido reconhecida mundialmente como uma forma valiosa de abordar problemas de saúde pública, incluindo a resistência bacteriana aos antimicrobianos na interface humano-animal-ambiente. Nesse sentido, congratulamos todos os ministérios e agências envolvidos na elaboração do “Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única” (2018-2022). Torcemos para que em breve esse plano adquira caráter permanente e seja apoiado pela criação do “Programa Nacional de Combate à Resistência Bacteriana”, como outros agravos à saúde foram.

¹¹⁶. BRASIL, 2017.

¹¹⁷. FDA, 2021.

1.10 Referências bibliográficas

ANVISA. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 22 – **Avaliação Nacional dos indicadores de IRAS e RM** – 2019. Ministério da Saúde (MS): Brasília,DF, , 2021. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes>.

Ahammad, Z.S. et al. Increased waterborne bla_{NDM-1} resistance gene abundances associated with seasonal human pilgrimages to the upper ganges river. **Environ Sci Technol**. 2014;48(5):3014-20.

Ayukekbong, J.A., Ntemgwa, M., Atabe, A.N. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. **Antimicrob Resist Infect Control**. 2017;6:47.

Barnes, M.D. et al. Deciphering the evolution of cephalosporin resistance to ceftolozane-tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa*. **mBio**. 2018 Dec 11;9(6):e02085-18.

Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., Larsson, D.G.J. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. **FEMS Microbiol Rev**. 2018 Jan 1;42(1):fux053.

Botelho, L.A.B. et al. CTX-M- and pAmpC-encoding genes are associated with similar mobile genetic elements in *Escherichia coli* isolated from different brands of Brazilian chicken meat. **Microb Drug Resist**. 2020 Jan;26(1):14-20.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz nacional para elaboração de programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos em serviços de saúde, 2017.

Braun, G. et al. Temporal evolution of polymyxin B-resistant *Klebsiella pneumoniae* clones recovered from blood cultures in a teaching hospital during a 7-year period. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Mar;51(3):522-527.

Bush, K., Bradford, P.A. β -lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. **Cold Spring Harb Perspect Med**. 2016 Aug 1;6(8):a025247.

Bush, K. Past and present perspectives on β -lactamases. **Antimicrob Agents Chemother**. 2018 Sep 24;62(10):e01076-18.

Campana, E.H. et al. NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 goes to the beach. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Jan;49(1):119-121. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.006.

Cantas, L. et al. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. **Front Microbiol**. 2013 May 14;4:96.

Cardoso, J.P. et al. Diversity of mechanisms conferring resistance to β -lactams among OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* clones. **Diagn Microbiol Infect Dis**. 2016 May;85(1):90-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.01.018.

Cassini, A. et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. **Lancet Infect Dis**. 2019 Jan;19(1):56-66.

Cayô, R. et al. Identification of a new integron harboring bla_{IMP-10} in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. **Antimicrob Agents Chemother**. 2015;59(6):3687-9. doi: 10.1128/AAC.04991-14.

Cayô, R. et al. Old clinical isolates of *Acinetobacter seifertii* in Brazil producing OXA-58. **Antimicrob Agents Chemother**. 2016 Mar 25;60(4):2589-91.

CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. U.S. Department of Health and Human Services. CDC website: 2013, p. 1-114. Disponível em: <www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.

Chomel, B.B., Belotto, A., Meslin, F.X. Wildlife, exotic pets, and emerging zoonoses. **Emerg Infect Dis**. 2007 Jan;13(1):6-11.

Collignon, P. et al. Antimicrobial resistance: the major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. **PLoS One**. 2015 Mar 18;10(3):e0116746.

Costelloe, C. et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. 2010;340:c2096.

Dalmolin, T.V. et al. Co-occurrence of *mcr-1* and bla_{KPC-2} in a clinical isolate of *Escherichia coli* in Brazil. **J Antimicrob Chemother**. 2017 Aug 1;72(8):2404-2406. doi: 10.1093/jac/dkx142.

D'Costa, V.M. et al. **Antibiotic resistance is ancient**. **Nature**. 2011 Aug 31;477(7365):457-61.

Decousser, J.W., Poirel, L., Nordmann, P. Characterization of a chromosomally encoded extended-spectrum class A beta-lactamase from *Kluyvera cryocrescens*. **Antimicrob Agents Chemother**. 2001 Dec;45(12):3595-8.

Di Bella, S. et al. Resistance to ceftazidime/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacterales: a systematic review of observational clinical studies. **J Glob Antimicrob Resist**. 2021 Jun;25:268-281.

Diekema, D.J. et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. **Antimicrob Agents Chemother**. 2019 Jun 24;63(7):e00355-19.

Dropa, M. et al. Genetic background of novel sequence types of CTX-M-8- and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from public wastewater treatment plants in São Paulo, Brazil. **Environ Sci Pollut Res Int**. 2016 Mar;23(5):4953-8.

Dulyayangkul, P. et al., Resistance to ceftazidime/avibactam plus meropenem/vaborbactam when both are used together is achieved in four steps in metallo- β -lactamase-negative *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrob Agents Chemother**. 2020 Sep 21;64(10):e00409-20.

Fernandes, M.R. et al. Zooanthroponotic transmission of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Brazil. **Emerg Infect Dis**. 2018;24(6):1160-1162.

FDA. FDA-TRACK: Progress on FDA's support of antimicrobial stewardship in veterinary settings. Disponível em: <<https://www.fda.gov/about-fda/fda-track-agency-wide-program-performance/fda-track-progress-fdas-support-antimicrobial-stewardship-veterinary-settings#Goal%203>>. Acesso em: 9 ago. 2021.

Finland, M. Emergence of antibiotic resistance in hospitals, 1935-1975. Rev **Infect Dis**. 1979 Jan-Feb;1(1):4-22.

Fischer, J. et al. $bla_{CTX-M-15}$ -carrying Escherichia coli and Salmonella isolates from livestock and food in Germany. J **Antimicrob Chemother**. 2014 Nov;69(11):2951-8.

Fisher, J.F., Mobashery, S. β -lactam resistance mechanisms: gram-positive bacteria and *Mycobacterium tuberculosis* **Cold Spring Harb Perspect Med**. 2016 May 2;6(5):a025221.

Fleming, A. et al. Penicillin and streptomycin. **Lancet**. 1947 Sep 13;2(6472):397.

Fridkin, S.K. et al. The effect of vancomycin and third generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. Ann Intern Med. 2001;135:175-83. doi: 10.7326/0003-4819-135-3-200108070-00009

Fuentefria, D.B. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: disseminação de resistência antimicrobiana em efluente hospitalar e água superficial [*Pseudomonas aeruginosa*: spread of antimicrobial resistance in hospital effluent and surface water]. Rev **Soc Bras Med Trop**. 2008 Sep- Oct;41(5):470-3.

Furlan, J.P.R., Pitondo-Silva, A., Stehling, E.G. Detection of bla_{NDM-1} in *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from Brazilian soil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018 May 14;113(6):e170558.

Furlan, J.P.R., Stehling, E.G. Detection of β -lactamase encoding genes in feces, soil and water from a Brazilian pig farm. Environ Monit Assess. 2018 Jan 10;190(2):76.

Gaynes, R. The discovery of penicillin: new insights after more than 75 years of clinical use. **Emerg Infect Dis**. 2017 May;23(5):849-853.

Golkar, T. et al. Structural basis for plazomicin antibiotic action and resistance. **Commun Biol**. 2021 Jun 11;4(1):729.

Goossens, H. et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. **Lancet**. 2005;365:579-87. doi:10.1016/S0140-6736(05)17907-0

Hersh, A.L. et al. Frequency of first-line antibiotic selection among US ambulatory care visits for otitis media, sinusitis, and pharyngitis. *JAMA Intern Med.* 2016 Dec 1;176(12):1870-1872.

Hughes, D. Selection and evolution of resistance to antimicrobial drugs. **IUBMB Life.** 2014 Aug;66(8):521-9.

Hutchings, M.I., Truman, A.W., Wilkinson, B. Antibiotics: past, present and future. **Curr Opin Microbiol.** 2019 Oct;51:72-80.

Iannino, F. et al. *Campylobacter* and antimicrobial resistance in dogs and humans: "One health" in practice. **Vet Ital.** 2019 Sep 30;55(3):203-220.

IDSA (Infectious Diseases Society of America). The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. **Clin Infect Dis.** 2010 Apr 15;50(8):1081-3.

Kaakoush, N.O. et al. Global epidemiology of *Campylobacter* infection. **Clin Microbiol Rev.** 2015 Jul;28(3):687-720.

Knapp, C.W. et al. Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940. **Environ Sci Technol.** 2010 Jan 15;44(2):580-7.

Köck, R. et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Dec;24(12):1241-1250.

Kontopoulou, K. et al. The clinical significance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization in critically ill patients: from colonization to bloodstream infection. *J Med Microbiol.* 2019 Mar;68(3):326-335. Liu, Y.Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **Lancet Infect Dis.** 2016 Feb;16(2):161-8.

Lopes, R. et al. Endophytic lifestyle of global clones of extended-spectrum β -lactamase-producing priority pathogens in fresh vegetables: a trojan horse strategy favoring human colonization? **mSystems.** 2021 Feb 9;6(1):e01125-20.

Magiorakos, A.P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin Microbiol Infect.** 2012 Mar;18(3):268-81.

Malhotra-Kumar, S. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Lancet.** 2007;369:482-90.

Malik, S. et al. Cefiderocol resistance in *Acinetobacter baumannii*: roles of β -lactamases, siderophore receptors, and penicillin binding protein 3. **Antimicrob Agents Chemother.** 2020 Oct 20;64(11):e01221-20.

Manson, J.M. et al. Characterization of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* (VREF) isolate from a dog with mastitis: further evidence of a clonal lineage of VREF in New Zealand. **J Clin Microbiol.** 2003 Jul;41(7):3331-3.

MAPA. Programa de vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária (2019-2022). Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2021, p. 20. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro/ProgramadeVigilanciaeMonitoramentoAMRFINAL5.pdf>>

Martins, W.M.B.S. et al. SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* ST277 clone recovered from microbiota of migratory birds. **Diagn Microbiol Infect Dis.** 2018 Mar;90(3):221-227.

Martins, W.M.B.S. et al. Clinical and molecular description of a high-copy IncQ1 KPC-2 plasmid harbored by the international ST15 *Klebsiella pneumoniae* clone. **mSphere.** 2020 Oct 7;5(5):e00756-20.

McConville, T.H. et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. **PLoS One.** 2017 Oct 12;12(10):e0186195.

McEwen, S.A., Collignon, P.J. Antimicrobial resistance: a one health perspective. **Microbiol Spectr.** 2018 Mar;6(2).

Ministério da Saúde. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da Saúde Única (PAN-BR). Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2018, p.25. Disponível em: <<https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/20/af-pan-br-17dez18-20x28-csa.pdf>>.

Mohakud, N.K. et al. Detection and molecular typing of campylobacter isolates from human and animal faeces in coastal belt of Odisha, India. **Indian J Med Microbiol.** 2019 Jul-Sep;37(3):345-350.

Mohr, K.I. History of antibiotics research. 2016;398:237-272. doi: 10.1007/82_2016_499.

Morrison, B.J., Rubin, J.E. Carbapenemase producing bacteria in the food supply escaping detection. **PLoS One.** 2015 May 12;10(5):e0126717.

Mulvey, M.R., Simor, A.E. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? **CMAJ.** 2009 Feb 17;180(4):408-15.

Munyua, P.M. et al. Successes and challenges of the One Health approach in Kenya over the last decade. **BMC Public Health.** 2019 May 10;19(Suppl 3):465.

Narciso, A.C. et al. Detection of OXA-58-producing *Acinetobacter seifertii* recovered from a black-necked swan at a zoo lake. **Antimicrob Agents Chemother.** 2017 Nov 22;61(12):e01360-17.

Nascimento, A.P. et al. Intracloonal genome stability of the metallo- β -lactamase SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* ST277, an endemic clone disseminated in Brazilian hospitals. **Front Microbiol.** 2016 Dec 5;7:1946.

Nguyen, V.T. et al. Limited contribution of non-intensive chicken farming to ESBL-producing *Escherichia coli* colonization in humans in Vietnam: an epidemiological and genomic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Mar 1;74(3):561-570.

Nodari, C.S. et al. Genomic analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates belonging to major endemic clones in South America. **Front Microbiol.** 2020 Nov 30;11:584603.

O'Neill, J. The review on antimicrobial resistance (AMR). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. **UK Government and the Wellcome Trust.** May 2016, p.1-84. Disponível em: <<https://amr-review.org/>>.

Oloya, J. et al. Evaluation of *Salmonella* occurrence in domestic animals and humans in North Dakota (2000-2005). **Foodborne Pathog Dis.** 2007 Winter;4(4):551-63.

Ortega-Paredes, D. et al. *Escherichia coli* hyperepidemic clone ST410-A harboring *bla*_{CTX-M-15} isolated from fresh vegetables in a municipal market in Quito-Ecuador. *Int J Food Microbiol.* 2018 Sep 2;280:41-45.

Palms, D.L. et al. Comparison of antibiotic prescribing in retail clinics, urgent care centers, emergency departments, and traditional ambulatory care settings in the United States. **JAMA Intern Med.** 2018 Sep 1;178(9):1267-1269.

Partridge, S.R. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. **Clin Microbiol Rev.** 2018 Aug 1;31(4):e00088-17.

Perry, J., Waglechner, N., Wright, G. The prehistory of antibiotic resistance. **Cold Spring Harb Perspect Med.** 2016 Jun 1;6(6):a025197.

Picão, R.C. et al. The route of antimicrobial resistance from the hospital effluent to the environment: focus on the occurrence of KPC-producing *Aeromonas* spp. and *Enterobacteriaceae* in sewage. **Diagn Microbiol Infect Dis.** 2013 May;76(1):80-5.

Plotkin, S.A. Vaccines: past, present and future. **Nat Med.** 2005 Apr;11(4 Suppl):S5-11.

Poirel, L., Jayol, A., Nordmann, P. Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. **Clin Microbiol Rev.** 2017 Apr;30(2):557-596.

Poirel, L. et al. Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. **Antimicrob Agents Chemother.** 2005;49(8):3523-3525.

Ramos, A.C. et al. Dissemination of multidrug-resistant *Proteus mirabilis* clones carrying a novel integron-borne *bla*_{IMP-1} in a tertiary hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jan 25;62(2):e01321-17.

Reuland, E.A. et al. Prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in raw vegetables. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Oct;33(10):1843-6.

Rocha, F.R., Pinto, V.P., Barbosa, F.C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases in Brazil: a systematic review. *Microb Drug Resist*. 2016 Jun;22(4):301-11.

Rodrigues, F.S. et al. Season, weather and predictors of healthcare-associated Gram-negative blood-stream infections: a case-only study. *J Hosp Infect*. 2019 Feb;101(2):134-141.

Ruppé, E. et al. Acquisition of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. *Euro Surveill*. 2014 Apr 10;19(14):20768.

Saharman, Y.R. et al. Infections and antimicrobial resistance in intensive care units in lower-middle income countries: a scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Jan 29;10(1):22.

Sampaio, J.L., Gales, A.C. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Braz J Microbiol*. 2016 Dec;47 Suppl 1(Suppl 1):31-37.

Sato, Y. et al. *Salmonella virchow* infection in an infant transmitted by household dogs. *J Vet Med Sci*. 2000 Jul;62(7):767-9.

Shintani, M. The behavior of mobile genetic elements (MGEs) in different environments. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017 May;81(5):854-862.

Stoesser, N. et al. Colonization with *Enterobacteriaceae* producing ESBLs in children attending pre-school childcare facilities in the Lao People's Democratic Republic. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1893-7.

Streling, A.P. et al. Genetic and biochemical characterization of GES-16, a new GES-type β -lactamase with carbapenemase activity in *Serratia marcescens*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 Oct;92(2):147-151.

Surette, M.D., Wright, G.D. Lessons from the environmental antibiotic resistome. *Annu Rev Microbiol*. 2017 Sep 8;71:309-329.

Talbot, G.H. et al. Is 20 × '20 a Possibility? *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 18;69(1):1-11.

Tang, Y. et al. Antibiotic resistance trends and mechanisms in the foodborne pathogen, *Campylobacter*. *Anim Health Res Rev*. 2017 Dec;18(2):87-98.

The World Bank. Drug resistant infections: a threat to our economic future. **Washington D.C: The World Bank**; 2017. Disponível em <<http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/114679-REVISED-v2-Drug-ResistantInfections-Final-Report.pdf>>. Acesso em: 5 ago. 2020.

Thépault, A. et al. Dogs and cats: reservoirs for highly diverse *Campylobacter jejuni* and a potential source of human exposure. *Animals (Basel)*. 2020 May 12;10(5):838.

Turano, H. et al. Presence of high-risk clones of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* (ST79) and SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* (ST277) in environmental water samples in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Sep;86(1):80-2.

Van Boeckel, T.P. et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 May 5;112(18):5649-54.

Van Boeckel, T.P. et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science*. 2019 Sep 20;365(6459):eaaw1944.

van Hoek, A.H.A.M. et al. Transmission of ESBL-producing *Escherichia coli* between broilers and humans on broiler farms. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Mar 1;75(3):543-549.

VDD (Veterinarian Drugs Directorate, Health Canada) Uses of antimicrobials in food animals in Canada: impact on resistance and human health. Health Products and Foods and Branch. Disponível em: <https://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/amr-ram_final_report-rapport_06-27-eng.pdf>. Acesso em: 9 ago. 2021.

Wang, B., Sun, D. Detection of NDM-1 carbapenemase-producing *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter junii* in environmental samples from livestock farms. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Feb;70(2):611-3.

Wang, Y.H. Current progress of research on intestinal bacterial translocation. *Microb Pathog*. 2021 Mar;152:104652.

Wardyn, S.E. et al. Swine farming is a risk factor for infection with and high prevalence of carriage of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2015;61(1):59-66.

Wee, B.A., Muloi, D.M., van Bunnik, B.A.D. Quantifying the transmission of antimicrobial resistance at the human and livestock interface with genomics. **Clin Microbiol Infect**. 2020 Dec;26(12):1612-1616. WHO. Antimicrobial resistance (WHO Fact sheet). Geneva: **World Health Organization**; February 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 5 ago. 2020.

WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO Press, 2015, p.1-28. ISBN 9789241509763. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>>.

WHO. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: WHO Press, 2017, p.1-7. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf>.

WHO. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. ISBN 978-92-4-151488-0.

Woerther, P.L. et al. Characterization of fecal extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a remote community during a long time period. **Antimicrob Agents Chemother**. 2013 Oct;57(10):5060-6.

Woerther, P.L. et al. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. **Clin Microbiol Rev**. 2013 Oct;26(4):744-58.

Wolfs, T.F. et al. Neonatal sepsis by *Campylobacter jejuni*: genetically proven transmission from a household puppy. **Clin Infect Dis**. 2001 Mar 1;32(5):E97-9.

Xiong, W., Sun, Y., Zeng, Z. Antimicrobial use and antimicrobial resistance in food animals. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018 Jul;25(19):18377-1



02

Políticas públicas de uso de antibióticos na suinocultura

Autores: **BRESSLAU, S.*; BRITO, D. M.; BUSS, L. P.**

Contato: dipe.dsa@agricultura.gov.br

2.1 Introdução

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), órgão público federal do poder executivo, responsável por promover o desenvolvimento sustentável das cadeias produtivas agropecuárias, em benefício da sociedade brasileira, estabelece regras e fomenta atividades relacionadas ao uso prudente de antibióticos em estabelecimento com criações de animais, dentre as quais podemos destacar:

- I. Registro e fiscalização de produtos de uso veterinário;
- II. Controle, monitoramento e prevenção da resistência aos antimicrobianos;
- III. Boas práticas agropecuárias;
- IV. A atuação junto aos organismos internacionais de referência.

2.2 Registro e fiscalização de produtos de uso veterinário

O registro de produtos de uso veterinário no Brasil, nacionais ou importados, é concedido somente após a análise pelo MAPA do relatório técnico apresentado pela empresa requerente e o atendimento dos requisitos previstos na legislação nacional vigente, visando assegurar aos usuários a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

O Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem, e está regulamentado pelo Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, que aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem. Além disso, existem instruções normativas que regulamentam os parâmetros para registro e fiscalização dos medicamentos.

* A imagem da capa deste capítulo foi cedida pela Granja Miunça.

Os estabelecimentos fabricantes, fracionadores, importadores, exportadores e que comercializam produtos de uso veterinário são submetidos a fiscalizações periódicas e auditorias de Boas Práticas de Fabricação. A fiscalização desses estabelecimentos tem como principal objetivo garantir a aplicação de condições higiênico-sanitárias adequadas nos processos de fabricação; a conformidade e inocuidade dos produtos disponibilizados no mercado; e a segurança e a rastreabilidade dos produtos fabricados.

No Brasil, há obrigatoriedade de prescrição veterinária para a comercialização de:

- Produtos antimicrobianos de uso veterinário (Instrução Normativa nº 26, de 09 de julho de 2009);
- Produtos de uso veterinário sujeitos ao controle especial (Instrução Normativa nº 35, de 11 de setembro de 2017); e
- Produtos destinados à alimentação animal com medicamentos de uso veterinário (Instrução Normativa nº 65, de 21 de novembro de 2006).

Em relação ao uso na alimentação animal, a Instrução Normativa nº 65/2006 estabelece os critérios e os procedimentos para a fabricação, a comercialização e o uso de produtos para alimentação animal com medicamentos de uso veterinário, da classe dos antimicrobianos e antiparasitários, em animais produtores de alimentos, visando garantir um nível adequado de proteção da saúde humana e dos animais.

O MAPA também disponibiliza várias publicações orientativas sobre o uso correto e responsável de medicamentos de uso veterinário em seu portal na internet.

O monitoramento pós-comercialização, destinado a detectar, identificar, avaliar, relatar e monitorar os eventos adversos que ocorrem com o emprego de produtos de uso veterinários, a partir do momento em que sejam disponibilizados para comercialização, também está previsto no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, sendo responsabilidade da empresa titular do registro do produto de uso veterinário realizar a investigação completa de possíveis eventos adversos, a fim de identificar a causalidade entre estes eventos e o produto suspeito, e enviar as informações para análise do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Sendo assim, é essencial a conscientização de médicos veterinários e demais usuários de medicamentos em relação à notificação de eventos adversos que possam estar relacionados ao uso de produtos veterinários.

Evento adverso: qualquer alteração clínica ou laboratorial desfavorável ou ineficácia associada ao emprego de produtos de uso veterinários, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, incluindo as reações adversas observadas em seres humanos relacionadas ao seu manuseio.

Evento adverso grave: qualquer evento adverso que seja fatal ou que ameace à vida, ou que resulte em aborto, natimortalidade, parto prematuro, anormalidade congênita, infertilidade, incapacitação temporária ou permanente, transmissão não intencional de um agente infeccioso pelo emprego de produtos de uso veterinários.

Usuário: qualquer pessoa que administre o produto de uso veterinário a animais ou que seja exposta ao seu conteúdo.

Os relatos de eventos adversos devem ser realizados pelos usuários às respectivas empresas titulares do registro de produto de uso veterinário por meio dos canais de atendimento aos usuários disponibilizados.

→ **ATENÇÃO:** *As notificações dos eventos adversos pelos usuários são a base para o sucesso de qualquer programa de monitoramento do uso de medicamentos.*

Além disso, o uso correto de medicamentos veterinários, como, por exemplo, a observância ao período de carência (retirada) estabelecido ou a observância à proibição de uso, é monitorado por meio do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes – PNCRC.

2.3 Controle, monitoramento e prevenção da resistência aos antimicrobianos

A resistência aos antimicrobianos (AMR) é um dos maiores desafios para a saúde pública, com importante impacto na saúde humana e animal, e, por esse motivo, considerando a abordagem de Saúde Única (One Health), a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) trabalha em estreita colaboração com outras instituições internacionais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Comissão do Codex Alimentarius.

Embora o desenvolvimento da AMR seja um fenômeno natural dos microrganismos, está ocorrendo uma maior pressão seletiva e disseminação no mundo por:

- I. Mau uso de medicamentos antimicrobianos veterinários e humanos;
- II. Programas inadequados ou inexistentes de prevenção e controle de infecções, o que favorece a transmissão da resistência entre os microrganismos e a exposição de indivíduos a microrganismos resistentes;
- III. Antimicrobianos de má qualidade;
- IV. Fraca capacidade laboratorial;
- V. Vigilância e monitoramento inadequados; e
- VI. Insuficiente regulamentação e fiscalização do uso de medicamentos antimicrobianos veterinários e humanos.

A fim de prevenir e controlar a resistência aos antimicrobianos, o tema está sendo tratado no contexto mundial e nacional, respeitando-se a abordagem de Saúde Única, o que requer o trabalho em conjunto da saúde humana, animal e ambiental.

Nesse contexto, desde 2018 o Brasil dispõe do Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Saúde Única (PAN-BR), coordenado pelo Ministério da Saúde, em convergência com os objetivos definidos pela aliança tripartite entre a OMS, FAO/ONU e OIE, e alinhado ao Plano de Ação Global para enfrentamento da AMR, aprovado em 2015 na Assembleia Mundial da OMS.

O objetivo geral do PAN-BR é garantir a manutenção da capacidade de tratar e prevenir doenças infecciosas com medicamentos seguros e eficazes, que sejam de qualidade assegurada e que sejam utilizados de forma responsável e acessível a todos que deles necessitem.

Como parte do PAN-BR, o MAPA, com envolvimento do setor privado regulado, órgãos estatutários de profissionais agropecuários e as instituições de ensino, pesquisa, inovação, desenvolvimento e fomento setorial, elaborou e implementou o **Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Agropecuária**, o **PAN-BR AGRO**, que estabelece ações para promover o uso racional e fortalecer as ações regulatórias referentes ao uso de antimicrobianos em animais, bem como para fomentar a implementação das boas práticas agropecuárias (Figura 1).



↑ **Figura 1** - Capa do PAN-BR AGRO

Fonte: MAPA (2018).

O PAN-BR AGRO estabelece atividades específicas, previstas inicialmente para o quinquênio 2018-2022, que visam a aprimorar as ações já existentes e estruturar o MAPA para o enfrentamento da AMR, divididas em cinco objetivos estratégicos:

I. Melhorar a conscientização e a compreensão a respeito da resistência aos antimicrobianos.

Como: Promovendo estratégias de comunicação e educação em saúde, a fim de aumentar o alerta sobre a resistência aos antimicrobianos; e aprimorando a formação e a capacitação de profissionais e gestores com atuação na área de saúde animal em resistência aos antimicrobianos (Quadro 1).

↓ **Quadro 1** - Escopo do objetivo estratégico.

OBJETIVO ESTRATÉGICO 1: Melhorar a conscientização e a compreensão a respeito da resistência aos antimicrobianos por meio de comunicação, educação e capacitação efetivas					
Objetivos Principais	Intervenções Estratégicas	Atividades	Área coordenadora no MAPA	Demais áreas envolvidas no MAPA	Agentes externos envolvidos
OBJETIVO 1- Promover estratégias de comunicação e educação em saúde a fim de aumentar o alerta sobre a resistência aos antimicrobianos para profissionais de saúde, gestores de atuação em saúde, setor regulado e sociedade.	1.1 - Estabelecer ações de comunicação em saúde sobre resistência aos antimicrobianos para profissionais de saúde, gestores com atuação em saúde, setor regulado e sociedade	1.1.1 - Elaborar e implementar plano nacional de comunicação para profissionais de saúde animal, gestores com atuação em saúde animal, produtores rurais, profissionais de cadeia de produção e transformação de produtos de origem animal e demais profissionais do setor regulado para: aumentar o alerta sobre resistência aos antimicrobianos; e, conscientizar sobre prevenção e controle de infecções, o uso racional de antimicrobianos em animais, a necessidade do aumento da supervisão veterinária para uso de antimicrobianos em animais e o descarte adequado de antimicrobianos de uso veterinário	DEPROS/SMC	CPRA/SDA SDA/MAPA SMC/MAPA ACE/SE	SEAP/PR, Embrapa, CFMV, Associações de Médicos Veterinários, FONESA, ANATER, Setor regulado
	2.1 - Promover a capacitação continuada dos profissionais de saúde animal e gestores com atuação em saúde animal em resistência aos antimicrobianos	2.1.1 - Fomentar a capacitação continuada em resistência aos antimicrobianos para profissionais de saúde animal e gestores com atuação em saúde animal		DEPROS/SMC	CPRA/SDA SDA/MAPA SMC/MAPA
OBJETIVO 2 - Aprimorar a formação e a capacitação de profissionais e gestores com atuação na área de saúde animal em resistência aos antimicrobianos	2.2 - Atualizar e aprimorar o currículo do curso de Medicina Veterinária, contemplando a resistência aos antimicrobianos	2.2.1 - Fomentar a inclusão do tema resistência aos antimicrobianos e questões correlatadas no currículo de formação superior do Médico Veterinário	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA	CFMV, MEC, Academia

Fonte: MAPA (2018)

II. Fortalecer os conhecimentos e a base científica por meio da vigilância e pesquisa.

Como: Construindo e estabelecendo o Sistema Nacional de Vigilância e Monitoramento Integrado da Resistência aos Antimicrobianos; e aprimorando e ampliando o conhecimento científico sobre a resistência aos antimicrobianos (**Quadro 2**).

↓ **Quadro 2** - Escopo do objetivo estratégico 2.

OBJETIVO ESTRATÉGICO 2: Fortalecer os conhecimentos e a base conetífica por meio da vigilância e pesquisa					
Objetivos Principais	Intervenções Estratégicas	Atividades	Área coordenadora no MAPA	Demais áreas envolvidas no MAPA	Agentes externos envolvidos
OBJETIVO 3 - Construir e estabelecer o Sistema Nacional de Vigilância e Monitoramento Integrado da Resistência dos Antimicrobianos	3.1 - Estabelecer a vigilância e monitoramento integrado da resistência aos antimicrobianos	3.1.1- Estabelecer estrutura interministerial para definição, instituição, implementação e acompanhamento da vigilância e monitoramento integrado	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA	MS, ANVISA
	3.2 - Desenvolver sistema de vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária	3.2.1 - Implementar programa de vigilância da resistência aos antimicrobianos em bactérias isoladas de frangos de corte em granjas, na indústria de produtos de origem animal e na indústria de alimentação animal	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA	Embrapa, Academia, Setor regular
		3.2.2 - Implementar programas de vigilância de resistência aos antimicrobianos em bactérias isoladas dos programas oficiais de patógenos em produtos de outras espécies animais	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA	Embrapa, Academia, Setor regular
		3.2.3 - Estruturar a rede nacional de laboratórios agropecuários para vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária	CGAL/SDA	SDA/MAPA	
	3.3 - Desenvolver sistema de monitoramento do uso de antimicrobianos no âmbito da agropecuária	3.3.1 - Implementar programada de monitoramento do uso de antimicrobianos em animais	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA	Embrapa, CFMV, Academia, Setor Regular
	3.4 - Avaliar a qualidade de antimicrobianos de uso veterinário	3.4.1 - Aprimorar o monitoramento da qualidade de antimicrobianos de uso veterinário	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA	
3.4.1 - Aprimorar o monitoramento da qualidade de antimicrobianos de uso veterinário		CGAL/SDA	SDA/MAPA		
OBJETIVO 4 - Aprimorar e ampliar o conhecimento científico sobre resistência aos antimicrobianos	4.1 - Definir agenda de pesquisa em resistência aos antimicrobianos	4.1.1 - Definir prioridades de pesquisa em resistência aos antimicrobianos, considerando os temas: perfil de resistência das bactérias em animais, dinâmica da transmissão da resistência; novos métodos diagnósticos, vacinas, alternativas terapêuticas e novos antimicrobianos; impacto na saúde humana e animal da exposição à água, ao solo e alimentos contaminados com antimicrobianos e/ou micro-organismos resistentes; e, impacto econômico e na saúde pública do uso da restrição de uso de antimicrobianos na produção animal	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA SMC/MAPA	Embrapa, MCTIC, Academia, Setor regulado
	4.2 - Fomentar pesquisas, desenvolvimento e inovação em resistência aos antimicrobianos	4.2.1 - Avaliar formas públicas e/ou privadas para induzir o financiamento das linhas de pesquisa prioritárias em resistência aos antimicrobianos	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA SMC/MAPA	Embrapa, MP, MCTIC, Academia, Setor regulado

III. Reduzir a incidência de infecções com medidas eficazes de higiene e prevenção.

Como: Fortalecendo a adoção das boas práticas agropecuárias e a implantação de medidas de prevenção e controle de infecções na saúde animal (**Quadro 3**).

↓ **Quadro 3** – Escopo do objetivo estratégico 3.

OBJETIVO ESTRATÉGICO 3: Reduzir a incidência de infecções com medidas eficazes de higiene e prevenção de infecções					
Objetivos Principais	Intervenções Estratégicas	Atividades	Área coordenadora no MAPA	Demais áreas envolvidas no MAPA	Agentes externos envolvidos
OBJETIVO 5 - Fortalecer a implementação de medidas de prevenção e controle de infecções no âmbito da agropecuária	5.1 - Fortalecer a adoção das boas práticas agropecuárias	5.1.1 - Fomentar a implementação de práticas de manejo sanitário e de biossegurança para prevenção e controle de infecções na saúde animal	DEPROS/ SMC DSA/ SDA	CPRA/ SDA SDA/ MAPA SMC/ MAPA	SEAP/PR, Embrapa, CFMV, ANATER, FONESA, Setor regulado
		5.1.2 - Avaliar e propor estratégias regulatórias para a adoção das boas práticas agropecuárias	DEPROS/ SMC	CPRA/ SDA SDA/ MAPA SMC/ MAPA	Embrapa, CFMV, ANATER, FONESA, Setor regulado

Fonte: MAPA (2018).

IV. Otimizar o uso de antimicrobianos.

Como: Promovendo o uso racional de antimicrobianos no âmbito da agropecuária; e promovendo o gerenciamento adequado de resíduos de antimicrobianos de uso veterinário (**Quadro 4**).

↓ **Quadro 4** – Escopo do objetivo estratégico 4.

OBJETIVO ESTRATÉGICO 4: Otimizar o uso de antimicrobianos					
Objetivos Principais	Intervenções Estratégicas	Atividades	Área coordenadora no MAPA	Demais áreas envolvidas no MAPA	Agentes externos envolvidos
OBJETIVO 6 - Promover o uso racional de antimicrobianos no âmbito da agropecuária	6.1 - Fortalecer as ações regulatórias para promover o uso racional de antimicrobianos em animais	6.1.1 - Avaliar e propor estratégias regulatórias para aumentar a supervisão veterinária para o uso de antimicrobianos em animais	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA	Anvisa, CFMV, Setor regulado
		6.1.2 - Atualizar a legislação vigente quanto à publicidade de antimicrobianos de uso veterinário	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA	Anvisa, CFMV, Setor regulado
	6.2 - Fomentar a elaboração de recomendações para o uso racional de antimicrobianos em animais	6.2.1 - Fomentar a elaboração de protocolos de uso racional de antimicrobianos em animais	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA	Embrapa, CFMV, Academia, Setor regulado, Associações de Médicos Veterinários
OBJETIVO 7 - promover o gerenciamento adequado de resíduos de antimicrobianos de uso veterinário	7.1 Fomentar o gerenciamento adequado de resistência de resíduos de antimicrobianos de uso veterinário	7.1.1 - Fomentar a elaboração de planos de gestão de resíduos sólidos pelo setor regulado, incluindo pontos de coleta para descarte de embalagens e de antimicrobianos de uso veterinário	DFIP/SDA	CPRA/SDA SDA/MAPA	FONESA, Setor Regulado

Fonte: MAPA (2018).

V. Preparar argumentos econômicos voltados ao investimento sustentável.

Como: Elaborar o plano de financiamento para a implementação do PAN-BR no âmbito do planejamento orçamentário federal (**Quadro 5**).

↓ **Quadro 5** – Escopo do objetivo estratégico 5.

OBJETIVO ESTRATÉGICO 5: Preparar agumentos econômicos voltados ao investimento sustentável e ao aumento de investimento em novos medicamentos, meios de diagnóstico e vacinas, além de outras intervenções						
Objetivos Principais	Intervenções Estratégicas	Atividades	Área coordenadora no MAPA	Demais áreas envolvidas no MAPA	Agentes externos envolvidos	
OBJETIVO 8 - Elaborar o plano de financiamento para a implementação do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito do planejamento orçamentário federal	8.1 - Definir orçamento anual para implementação e execução do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito do planejamento orçamentário federal	8.1.1 - Prever no Plano Operativo Anual do MAPA um Plano Inter-no específico para as atividades do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos	DFIP/SDA	CPRA/ SDA SDA/ MAPA SMC/ MAPA SE/ MAPA		
	8.2 - Definir fontes de financiamento alternativas para a implementação e execução do plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos	8.2.1 - Avaliar formas público-privadas para induzir o financiamento das atividades de implementação e execução do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos		DFIP/SDA	CPRA/ SDA SDA/ MAPA SMC/ MAPA	
		8.2.2 - Pactuar parcerias com organismos internacionais para a implementação e execução do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos		DFIP/SDA	CPRA/ SDA SDA/ MAPA SMC/ MAPA SE/ MAPA SRI/MAPA	

Fonte: MAPA (2018).

2.3.1 Programa de vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária

Dentre as atividades estabelecidas pelo PAN-BR AGRO, visando ao cumprimento de seus objetivos estratégicos, está previsto o desenvolvimento de um sistema de vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária.

Nesse sentido, o MAPA elaborou o Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária, que tem por objetivo avaliar riscos, tendências e padrões na ocorrência e disseminação da resistência aos antimicrobianos por meio de alimentos de origem animal produzidos no Brasil, bem como prover dados essenciais para análises de risco relevantes à saúde animal e humana. As informações geradas pelo programa irão embasar a tomada de decisões, o estabelecimento de políticas públicas e a alocação de recursos apropriados nas ações de prevenção e contenção da AMR na cadeia de produção de alimentos (Figura 2).



↑ **Figura 2** - Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única - PAN-BR.

Fonte: MAPA (2018).

A primeira etapa do programa (2019-2022) será executada de forma progressiva, subdividindo-se em duas fases. Na fase 1, o monitoramento será realizado de forma passiva. Já na fase 2, o programa será estendido, com a ampliação das cadeias produtivas a serem monitoradas e o início do monitoramento ativo por meio da coleta de amostras específicas para avaliação da resistência. Ao final das duas fases, será realizada uma avaliação da primeira etapa do programa e dos resultados obtidos, com o objetivo de definir as atividades e estratégias a serem implementadas nas próximas etapas, a partir do ano de 2023 (**Tabela 1 e Tabela 2**).

↓ **Tabela 1** – Resumo do projeto estratégico para avaliação da resistência aos antimicrobianos, entre os anos de 2019 e 2022, no Brasil.

FASE	ANO	SISTEMA PRODUTIVO	PONTO DE MONITORAMENTO	MICROORGANISMO	TIPO DE MONITORAMENTO	TIPO DE AMOSTRA	Nº DE ISOLADOS AVALIADOS	Nº DE AMOSTRAS COLETADAS
1.	2019	Avicultura de corte DFIP/SDA	Granja/Propriedade	Salmonella spp.	Passivo	Suabes ou propés/fazes	384	IN 20/2016
			Frigorífico Ponto 2	Salmonella spp.	Passivo	Carçaça	Todos no período de 12 meses	IN 20/2016
	2019/2020	Suinocultura	Frigorífico Ponto 2	Salmonella spp.	Passivo	Esfregadura de superfície das carçaça	Todos no período de 12 meses	IN 20/2016

FASE	ANO	SISTEMA PRODUTIVO	PONTO DE MONITORAMENTO	MICROORGANISMO	TIPO DE MONITORAMENTO	TIPO DE AMOSTRA	Nº DE ISOLADOS AVALIADOS	Nº DE AMOSTRAS COLETADAS
2.	2021	Avicultura de corte	Granja/Propriedade	Salmonella spp.	Passivo	Suabes ou propés/fazes	170	IN 20/2016
			Frigorífico Ponto 2	Salmonella spp.	Passivo	Carçaça	170	IN 20/2016
				E.coli	Ativo	Carçaça	384	460
	2022	Suinocultura	Frigorífico Ponto 1	E.coli	Ativo	Conteúdo cecal	384	460
			Frigorífico Ponto 2	Salmonella spp.	Passivo	Esfregadura de superfície das carçaça	170	IN 60/2018
				E.coli	Ativo	Esfregadura de superfície das carçaça	384	460
		Bovino-cultura de corte	E.coli	Ativo	Conteúdo cecal	384	460	
			E.coli	Ativo	Recortes de carne	384	460	

Fonte: MAPA (2018).

↓ **Tabela 2** - Painel de antimicrobianos para avaliação da resistência aos antimicrobianos, entre os anos de 2019 e 2022, no Brasil.

CLASSE	ANTIMICROBIANO
Aminoglicosídeos	Gentamicina
Anfenicóis	Cloranfenicol
Beta-Lactâmicos	Ampicilina
Carbapenêmicos	Meropenem
Cefalosporinas de 3ª geração	Cefotaxima
	Ceftazidima
Cefalosporinas de 4ª geração	Cefepime
Inibidores do metabolismo do ácido fólico	Sulfametoxazol + Trimetoprim
Macrolídeos	Azitromicina
Polimixinas	Colistina
Quinolonas/Fluorquinolonas	Ácido nalidíxico
	Ciprofloxacino
Tetraciclina	Tetraciclina

Fonte: MAPA (2018).

Para garantir a sustentabilidade do Plano e a execução das atividades previstas, o MAPA reafirmou seu compromisso com o tema ao instituir o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária – o AgroPrevine, com a publicação da Instrução Normativa MAPA nº 41/2017 (Figura 3).



↑ **Figura 3** - Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária. Fonte: MAPA (2021).

2.3.2 Responsabilidade compartilhada

Importante frisar que os médicos veterinários desempenham um papel fundamental para assegurar a utilização prudente dos antimicrobianos! Portanto, devem respeitar o seu código de conduta profissional e prescrever antimicrobianos com base em conhecimentos clínicos e epidemiológicos, e sempre que possível respaldado por diagnósticos laboratoriais.

Os médicos veterinários devem evitar qualquer influência direta ou indireta por incentivos econômicos ao prescreverem essa classe de medicamentos. A quantidade prescrita deve estar limitada àquela necessária para o tratamento dos animais sob seu cuidado.

Destaca-se que a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), dentre as ações promovidas no âmbito da resistência aos antimicrobianos, lançou uma campanha mundial de conscientização do uso racional de antibióticos para tratamento de infecções em animais, chamada de **Regra dos cinco "somentes"**, a qual é voltada tanto para médicos veterinários, como para a sociedade como um todo, abordando e reforçando as regras básicas que devem ser seguidas por seus países-membros para o uso prudente e consciente de antimicrobianos.

Segundo a OIE, todos têm um papel importante a desempenhar na preservação da eficácia dos antimicrobianos, medicamentos que devem ser tratados como um Bem Público global. Os antimicrobianos são essenciais para a saúde e o bem-estar dos animais e humanos.

Conheça e aplique os princípios da Regra dos cinco “somentes” para o uso prudente e consciente dos antimicrobianos



#1 SOMENTE -

Use antimicrobianos quando prescritos por um(a) veterinário(a)!



#2 SOMENTE -

Use antimicrobianos quando necessário, antimicrobianos não curam toda infecção!

**#3 SOMENTE -**

Use o antimicrobiano na dosagem prescrita e respeite a duração do tratamento e período de retirada!

**#4 SOMENTE -**

Adquira antimicrobianos de fontes e distribuidores autorizados!



Fonte: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA)

2.3.3 Aditivos proibidos

O uso responsável e prudente dos antimicrobianos em animais, além de promover a saúde e o bem-estar deles, é essencial para o controle e prevenção da resistência dos microrganismos aos antibióticos.

Nesse sentido, preocupado com possíveis impactos à saúde humana, com o desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos, e baseado nas recomendações dos organismos internacionais de referência, o MAPA restringiu ao longo dos últimos anos a autorização de diversos antimicrobianos com finalidade de aditivos melhoradores de desempenho.

Essas restrições se iniciaram com a proibição do uso da avoparcina como aditivo na alimentação animal a partir de 1998, e atualmente (julho 2021), além desta, também são proibidas as classes e/ou substâncias antimicrobianas como anfenicóis, tetraciclina, penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas, eritromicina, espiramicina, colistina e, mais recentemente, tilosina, lincomicina, e tiamulina (Quadro 6).

↓ **Quadro 6** – Cronologia das proibições de substâncias antimicrobianas para a finalidade de aditivo melhorador de desempenho no Brasil

Ano	Substância	Legislação
1998	Avoparcina	Of. Circ. DFPA nº 047/1998
1998	Cloranfenicol, penicilinas, tetraciclina e sulfonamidas sistêmicas	Portaria nº 193/1998 (revogada pela IN nº 26/2009)
2002	Arsenicais e antimoniais	Portaria nº 31/2002
2003	Cloranfenicol e nitrofuranos	IN nº 09/2003
2004	Olanquidox	IN nº 24/2004
2005	Carbadox	IN nº 35/2005
2007	Violeta genciana	IN nº 34/2007
2009	Anfenicois, tetraciclina, β -lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), quinolonas e sulfonamidas sistêmicas	IN nº 26/2009
2012	Espiramicina e eritromicina	IN nº 14/2012
2016	Colistina	IN nº 22/2016
2020	Tilosina, lincomicina e tiamulina	IN nº 12/2020

2.4 Boas práticas agropecuárias

2.4.1 Bem-estar animal e a questão da resistência aos antimicrobianos

Muitos técnicos e produtores ainda entendem bem-estar animal como um luxo de consumidores de países ricos, mas neste texto vamos mostrar que bem-estar animal é um dos cerne para uma produção de alimentos sustentáveis e saudáveis. Mas primeiro precisamos conceituar bem-estar animal e sustentabilidade para harmonizar o assunto e embasar as argumentações.

Bem-estar animal é o estado de um indivíduo diante de suas tentativas de adaptar-se ao ambiente em que vive e morre. Esse conceito foi estabelecido por Donald Broom em 1986 e é utilizado pela Organização Mundial de Saúde Animal e muitas outras organizações e centros de pesquisa até hoje. Nesse conceito podemos perceber três principais questões: (1) que é um estado, ou seja, uma condição do animal; portanto, não damos bem-estar animal a ninguém, não podemos garantir o bem-estar de ninguém, pois é uma disposição daquele indivíduo e ela pode variar com o tempo; (2) a questão da individualidade, ou seja, cada animal é único e pode sofrer impactos muito diferentes diante de uma mesma prática de manejo ou alojamento; (3) está relacionado à adaptação do indivíduo diante das situações que enfrenta, sendo que a capacidade de adaptar-se está relacionada às estratégias adaptativas que as espécies animais desenvolveram ao longo de milhares de anos, respondendo aos desafios apresentados nos seus ambientes de origem.

Entre essas três questões enfatizadas no conceito do professor Broom, gostaríamos de ressaltar a adaptação. Os animais evoluíram em seu corpo físico, fisiologia e comportamento para enfrentar desafios nos ambientes em que viviam. Um suíno necessita caminhar, farejar, fuçar e cavoucar a terra em busca de alimento, comportamentos essenciais para a manutenção da sua condição física e fisiológica. Se um suíno não realiza estes comportamentos é bem provável que não consiga reproduzir, fazendo com que apenas aqueles indivíduos altamente motivados e hábeis em caminhar, fuçar e achar alimentos consigam ser pais da próxima geração. O mesmo com as fêmeas, que constroem ninhos para aquecer, esconder, proteger os seus leitões. É provável que o ninho construído pela fêmea seja importante também para amortecer impactos do corpo da mãe sobre o corpo dos leitões, permitindo que estes escapem ou alertem a mãe quando ela está sobre eles. Apenas as mães habilitadas em construir bons ninhos garantiam a sobrevivência dos seus filhotes.

Dessa forma, os ambientes interferiram na seleção e no aprimoramento do comportamento dos animais, gerando uma alta motivação dos indivíduos para sua execução, pois em um ambiente mais natural, um insucesso na execução desses comportamentos poderia custar muito caro ao próprio indivíduo e seus descendentes. Pelo mesmo processo, os seres humanos selecionaram animais mais eficientes, do ponto de vista produtivo. Animais que possuem uma conversão alimentar melhor, transformando menos alimento em mais carne. Porém, essa pressão de seleção recente sobre os animais não eliminou as necessidades comportamentais básicas das espécies domesticadas. A ação da domesticação, que promove alterações fisiológicas, morfológicas e comportamentais das espécies, resultou em menor resposta de estresse e medo diante da presença humana, mas não reduziu, essencialmente, as motivações comportamentais originais dos animais.

As estratégias adaptativas dos animais, portanto, pouco foram alteradas pela domesticação e pela pressão de seleção por animais mais eficientes. Na verdade, podemos até dizer que, no caso de animais altamente especializados para um tipo de produção, embora não tenha sido alterada a estratégia de adaptação, acabamos sim reduzindo sua capacidade adaptativa, pois tais animais são extremamente exigentes quanto aos controles ambientais necessários para seu máximo desempenho.

Em relação ao segundo tópico, a sustentabilidade, citamos a definição da FAO/ONU de 2013, que significa atender às necessidades humanas sem reduzir ou esgotar a capacidade do planeta em sustentar a vida e sem prejudicar o bem-estar dos outros. Nessa definição a ONU chama atenção para a biodiversidade, não somos a única espécie deste planeta, mas o compartilhamos com muitas outras, que também são importantes para um meio ambiente equilibrado. O professor Donald Broom também definiu que, para a produção de alimentos ser sustentável, as práticas de produção precisam ser moralmente aceitas pelos consumidores, hoje e no futuro. Percebemos então que os sistemas de produção precisam acompanhar a evolução do conhecimento científico, não apenas em relação ao desenvolvimento de novas linhagens genéticas ou equipamentos, mas também ao conhecimento sobre a ciência e preferência dos animais, promovendo uma produção eticamente aceitável, gerando produtos bem-vistos e remunerados pelo mercado.

Agora então chegamos na questão que entrelaça a sustentabilidade, a saudabilidade e o bem-estar animal, quando percebemos o importante desafio da resistência aos antimicrobianos na produção animal intensiva. Como abordamos previamente, os animais possuem necessidades comportamentais, que se não atendidas geram frustração e estresse crônico. É amplamente conhecido o efeito do estresse na saúde dos indivíduos, animais que vivem em constante estresse são aqueles com dificuldades em adaptar-se aos constantes desafios impostos pelo ambiente, são animais mais nervosos, agressivos, reativos, com dificuldades no aprendizado, com problemas de cicatrização, maiores cargas parasitárias e mais suscetíveis a doenças.

Geralmente, o uso de medicamentos na produção animal está associado a práticas de manejo muito estressantes, como a desmana, as mutilações cirúrgicas, o transporte ou a alta densidade de alojamento dos animais. Todas essas situações são muito estressantes e quando os animais falham em se adaptar ficam doentes, apresentando problemas respiratórios, intestinais ou metabólicos. Animais que são criados em sistemas mais extensivos, tendem a fazer menor uso de medicamentos ao longo de suas vidas. Mas, claro, todo animal pode eventualmente ficar doente e precisa ser adequadamente tratado. Entretanto é essencial identificar quais são as doenças associadas às práticas de manejo e alojamento, de forma a reajustar esses processos e sistemas para reduzir o estresse nos animais e o uso de medicamentos.

Conforme permitirmos aos animais expressar seus comportamentos naturais, estamos permitindo também que utilizem suas estratégias de adaptação, que foram moldadas ao longo de milhares de anos em um determinado ambiente. Os ambientes de produção precisam considerar essas estratégias, permitindo seu uso por parte dos animais, fornecendo alternativas por meio de uma menor densidade, enriquecimento ambiental, aumento do contato social afiliativo e redução do impacto das alterações meteorológicas. Animais que expressam seus comportamentos são animais menos frustrados, mais colaborativos, que aprendem melhor sobre a rotina e reduzem risco de acidente para os manejadores e tratadores. Mas o principal aqui é lembrar que animais e pessoas mais satisfeitos ficam menos doentes, precisam de menos tratamentos, o que é essencial para preservar a eficácia dos antimicrobianos hoje e no futuro.

Reconhecendo essa relação íntima entre saúde humana, saúde animal, bem-estar animal e sustentabilidade, o MAPA estabelece a adoção das boas práticas como parte da estratégia de uso racional e combate à resistência aos antimicrobianos. Podemos chamar de boas as práticas que promovem a uma só saúde e um só bem-estar, valorizando e agregando valor aos produtos agropecuários brasileiros. Portanto, as boas práticas estimuladas pelo MAPA não podem ter como foco apenas a produtividade máxima dos animais, mas devem considerar os impactos em seu bem-estar, na uma só saúde e na imagem da agropecuária nacional. Por mais de uma década, o MAPA vem publicando materiais técnicos orientativos e capacitando profissionais do agronegócio e produtores rurais. Esses manuais técnicos estão disponíveis para download na página web do MAPA e são gratuitos, sugerimos fortemente que você os conheça e compartilhe! Precisamos da sua ajuda para combater a resistência aos antimicrobianos.

2.4.2 Biosseguridade em estabelecimentos de criação de animais

Biosseguridade constitui a adoção de um conjunto de medidas e procedimentos operacionais, que visam prevenir, controlar e limitar a exposição de animais contidos em um sistema produtivo a agentes causadores de doenças.

Ao implementar e manter boas práticas de produção baseadas em biosseguridade, o produtor minimiza o risco de introdução e disseminação de doenças em seu estabelecimento, diminuindo, assim, a necessidade de utilização de antimicrobianos e outros medicamentos de uso veterinário.

Além de diversos materiais com orientações sobre biosseguridade já elaborados pela Embrapa Suínos e Aves, o MAPA recentemente publicou a Instrução Normativa SDA nº 113, de 16 de dezembro de 2020, que estabelece as boas práticas de manejo e bem-estar animal nas granjas de suínos de criação comercial. As orientações estão alinhadas com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) para a produção de suínos, dando respaldo para exportações e negociações internacionais, além de estarem niveladas com as demandas nacionais em relação ao tema. A IN SDA nº 113/2020 subdivide-se nos seguintes capítulos:

- I** – Definições;
- II** – Dos indicadores baseados nos animais e nos ambientes;
- III** – Do alojamento, instalações e equipamentos;
- IV** – Do manejo e relação humano-animal;
- V** – Dos procedimentos dolorosos;
- VI** – Do manejo nutricional;
- VII** – Do enriquecimento ambiental;
- VIII** – Da saúde e melhoramento genético do rebanho;
- IX** – Da depopulação e eutanásia;
- X** – Do plano de contingência;
- XI** – Do treinamento dos profissionais.

Além disso, a Instrução Normativa nº 44, de 04 de dezembro de 2017, estabelece as normas para a Certificação Sanitária da Compartimentação da Cadeia Produtiva de Suínos, que tem por finalidade reconhecer e atestar a situação sanitária em subpopulação de suínos por meio da adoção de procedimentos de biosseguridade, vigilância epidemiológica, supervisões e auditorias. O reconhecimento, de caráter voluntário, será como Compartimento Livre de Febre Aftosa e Peste Suína Clássica, ambos sem o uso da vacina contra essas enfermidades.

2.5 O papel dos organismos internacionais de referência

Embora a AMR seja um fenômeno natural e já identificado desde o descobrimento da penicilina, em função do seu agravamento e dos importantes impactos na saúde pública durante os últimos anos, o tema vem recebendo uma maior atenção na pauta de organismos internacionais de referência, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e o *Codex Alimentarius*.

Mais recentemente, em 2015, foi aprovado pelos membros da OMS o Plano de Ação Global para a AMR, em um trabalho conjunto com a OIE e a FAO, atendendo ao conceito de Saúde Única. O Plano está dividido em cinco objetivos estratégicos e possui recomendações para as próprias organizações, bem como para os países-membros.

Desde então, em um esforço conjunto, a OMS, a OIE e a FAO vêm auxiliando os países na elaboração e implementação dos planos de ação nacionais, bem como no monitoramento da evolução dos países em termos de efetiva implementação destes, por meio da aplicação de questionários de autoavaliação e elaboração de relatórios anuais.

No ano de 2016 ocorreu um evento específico de alto nível político para tratar do tema de AMR junto à realização da Assembleia da ONU, em que os países-membros afirmaram seu compromisso com o tema e assinaram uma declaração de enfrentamento da AMR, comprometendo-se a elaborar e implementarem os planos de ação nacionais.

Além disso, um novo evento denominado “Diálogo de Alto Nível” ocorreu em abril de 2021 junto à ONU, reafirmando a importância do tema e reforçando a necessidade de implementação de ações efetivas para seu enfrentamento.

Também em função da pauta política do tema na ONU, em novembro de 2020 foi instituído o “Grupo de Líderes Globais em Saúde Única para AMR”, cujo objetivo é orientar e promover ações políticas prioritizadas para a mitigação das infecções resistentes pelo acesso responsável e sustentável aos antimicrobianos. O Brasil conta com um membro na atual composição desse Grupo.

Considerando o histórico de ações conjuntas, em 2018 as três organizações, OMS, OIE e FAO, confirmando a importância do tema no conceito de Saúde Única e a necessidade de trabalho colaborativo para o enfrentamento da AMR, formalizaram a Aliança Tripartite, com a assinatura de um Memorando de entendimento com foco em AMR, para a implementação de forma coordenada do Plano de Ação Global. Mais recentemente, o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (UNEP) também tem sido envolvido nas discussões, por conta da importância do componente ambiental no enfrentamento da AMR.

A OIE é a principal referência internacional para o MAPA quanto às recomendações e padrões para saúde animal e produtos de uso veterinário, tendo em seus Códigos Sanitários diversos capítulos vinculados ao tema da AMR. A organização ressalta que a única forma de preservar a eficácia dos agentes antimicrobianos, considerados um bem público mundial, é garantindo o seu uso

responsável e prudente e respeitando as normas internacionais. Reforça também que os médicos veterinários formam parte importante da solução e, portanto, devem estar bem formados e atuar segundo as regulamentações dos seus órgãos de classe.

Destacam-se entre as atividades da OIE para AMR, além dos Códigos Sanitários, a elaboração da lista de agentes antimicrobianos importantes para medicina veterinária e a elaboração de uma base mundial de dados sobre agentes antimicrobianos destinados ao uso em animais. A partir da coleta anual de dados junto aos países-membros, é possível a publicação de relatórios da OIE, apresentando quantidades de uso e sua relação com a biomassa animal, para uma visão mais adequada dos padrões e tendências. A OIE possui um grupo de especialistas para o tema e conta com apoio de um laboratório de referência e vários centros colaboradores.

Embora a OMS tenha como foco nas suas recomendações as pautas específicas da saúde humana, destacam-se entre os documentos elaborados a Lista de antimicrobianos criticamente importantes para medicina humana, em sua 6ª edição, as Diretrizes para uso de antimicrobianos de importância médica em animais produtores de alimentos e o Guia de vigilância integrada da AMR para bactérias de origem alimentar, por sua interface com ações para a agropecuária.

A FAO também tem um papel importante no tema de enfrentamento da AMR, direcionado à pecuária, aquicultura e produção agrícola, com foco na produção sustentável de alimentos, por meio da elaboração de publicações e realização de capacitações e transferência de tecnologia. Destacam-se as atividades para a promoção das boas práticas para produção de alimentos e para sistemas agrícolas, incluindo o uso prudente de antimicrobianos, e atividades para o fortalecimento da governança relacionada ao uso de antimicrobianos e ao enfrentamento da AMR.

No âmbito do *Codex Alimentarius*, organismo OMS/FAO para a inocuidade dos alimentos, foram realizadas duas forças tarefa para discussão de documentos específicos que abordam o tema da AMR. Adicionalmente, o tema também é tratado de forma indireta pelas recomendações, padrões e códigos de práticas relacionados à garantia da higiene e inocuidade de alimentos.

Destacam-se como documentos específicos do *Codex Alimentarius* para a AMR o *Código de Práticas para Minimizar e Conter a AMR* (CXC 61-2005), revisado recentemente pelos membros, as *Diretrizes para Análise de Risco em AMR* (CXG 77-2011) e as *Diretrizes para Vigilância Integrada da AMR de Origem Alimentar* (CXG 94-2021), documento aprovado no ano de 2021.. Vale lembrar que documentos do *Codex Alimentarius* servem de referência para o Acordo SPS/OMC no caso de disputas internacionais relacionadas ao comércio de alimentos.

O Brasil, como signatário e membro dos diferentes organismos multilaterais de referência, participa das discussões durante a elaboração de recomendações ou padrões por esses organismos, que posteriormente também servem de referência para as revisões e adequação da legislação nacional.

2.6 Considerações finais

Os antimicrobianos são medicamentos utilizados no tratamento de infecções, principalmente as de origem bacteriana, e são essenciais para a preservação da saúde humana e animal, bem como do bem-estar animal.

Entretanto, nas últimas décadas, o mundo enfrenta uma aceleração no surgimento de resistência aos antimicrobianos. O uso excessivo ou inadequado de antimicrobianos leva ao aparecimento de bactérias resistentes à ação dessas drogas, e esse fenômeno coloca em risco o controle de doenças em humanos e animais em todo o mundo.

A única maneira de preservar a eficácia desses valiosos medicamentos é garantindo o uso responsável e prudente e, para isso, torna-se fundamental que haja ações coordenadas entre os setores de saúde humana, saúde animal e saúde ambiental.

Os médicos veterinários encontram-se totalmente envolvidos nesse contexto e, para isso, devem ser bem treinados e atuar de acordo com o código de conduta profissional do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV).

Em relação ao setor de saúde animal, o uso de produtos veterinários, incluindo agentes antimicrobianos, a observância desses preceitos é essencial, e deve ser feito de maneira consciente e prudente para que sua eficácia seja mantida, pelos seguintes motivos:

- **Garantir a saúde e o bem-estar animal**, tendo em vista que as doenças dos animais podem gerar grandes perdas de produção;
- **Contribuir para a segurança alimentar**, uma vez que o aumento da população mundial induz um aumento nas necessidades de proteína animal de qualidade, como, por exemplo, ovos, carnes e leite;
- **Proteger a saúde pública**, já que parte das doenças infecciosas dos animais também são transmissíveis ao homem.

Por todas essas razões, os agentes antimicrobianos são considerados um Bem Público global, e cada um de nós tem um importante papel na luta contra a resistência aos antimicrobianos, com o objetivo de preservar a eficácia dessas valiosas moléculas e, ao mesmo tempo, nosso futuro. Portanto, use a consciência e faça sua parte na preservação desses medicamentos.

COMBATE A RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

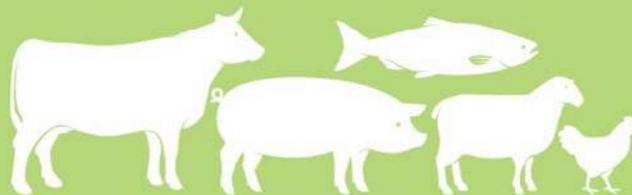


ANTIBIÓTICOS SÃO RECURSOS ESSENCIAIS PARA A SAÚDE E BEM-ESTAR DE HUMANOS E ANIMAIS. O USO INADEQUADO DESTES MEDICAMENTOS PODE RESULTAR EM BACTÉRIAS RESISTENTES, AFETANDO O CONTROLE E TRATAMENTO DE DOENÇAS NO MUNDO TODO.

O QUE VOCÊ PODE FAZER COMO MÉDICO VETERINÁRIO?



PRECISAMOS DA SUA AÇÃO AGORA PARA PRESERVAR A EFICÁCIA DOS ANTIBIÓTICOS NO FUTURO



↑ **Figura 4** – Cartilha sobre combate à resistência aos antibióticos.

Fonte: MAPA (2021).

Para mais informações consulte o portal na internet do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

2.7 Referências bibliográficas

BRASIL, 1969. Decreto nº 467, de 13 de fevereiro de 1969. **Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências.** Brasília, 13 de fevereiro de 1969. Acesso em: julho de 2021.

BRASIL, 2004. Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004. **Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras providências.** Brasília, 22 de abril de 2004. Acesso em: julho de 2021.

BRASIL, 2006. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 65, de 21 de novembro de 2006.** Seção 1. Brasília, 24 de novembro de 2006. Acesso em: julho de 2021.

BRASIL, 2009. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 26, de 09 de julho de 2009. Seção 1. Brasília, 10 de julho de 2009. Acesso em: julho de 2021.

BRASIL, 2017. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 35, de 11 de setembro de 2017.** Edição 182. Seção 1. Brasília, 21 de setembro de 2017. Acesso em: julho de 2021.

BRASIL, 2020. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Plano de Nacional e Contaminantes PNCRC/Animal, 2020.** Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>>. Acesso em: julho de 2021.

BRASIL, 2020. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Boas práticas e bem-estar animal.** Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/producao-animal/boas-praticas-e-bem-estar-animal>>. Acesso em: julho de 2021.

BRASIL, 2020. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Produtos veterinários.** Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios>>. Acesso em: julho de 2021.

BRASIL, 2021. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Resistência aos antimicrobianos.** Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/>. Acesso em: julho de 2021.

OIE. **Antimicrobial Resistance.** Disponível em: <<https://www.oie.int/es/que-hacemos/iniciativas-mundiales/resistencia-antimicrobiana/#ui-id-3>>. Acesso em: julho de 2021.

OIE. **Global Database for the Tripartite Antimicrobial Resistance (AMR) Contry Self-assessment Survey.** Disponível em: <<https://amrcountryprogress.org/>>. Acesso em: julho de 2021.

OIE. **OIE Annual Report on Antimicrobial Agentes Intended For Use in Animals, 2021.** Disponível em: <https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/A_Fifth_Annual_Report_AMR.pdf>. Acesso em: julho de 2021.

OMS. **Critically important antimicrobials for human medicine: 6th revision, 2019**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>>. Acesso em: julho de 2021.

OMS. **Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance, 2016**. Disponível em: <<https://www.who.int/groups/one-health-global-leaders-group-on-antimicrobial-resistance>>. Acesso em: julho de 2021.

OMS. **Intregrated Surveillance of antimicrobial resistance in foodborne bactéria – Application of a One Health Approach, 2017**. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255747>>; <<http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/es/>>; <<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/themes/antimicrobial-resistance/es/>>. Acesso em: julho de 2021.

OMS. **Plan de acción mundial sobre resistencia a los antimicrobianos, 2016**. Disponível em: <<https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241509763>>. Acesso em: julho de 2021.

OMS. **Resistencia a los antimicrobianos**. Disponível em: <<https://www.who.int/es/health-topics/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: julho de 2021.

OMS. **WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals, 2017**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550130>>. Acesso em: julho de 2021.



03

Recomendações para o uso racional de antimicrobianos

03

Autores: **MORENO, A.*; DUTRA, M.**Contato: morenoam@usp.br

3.1 Introdução

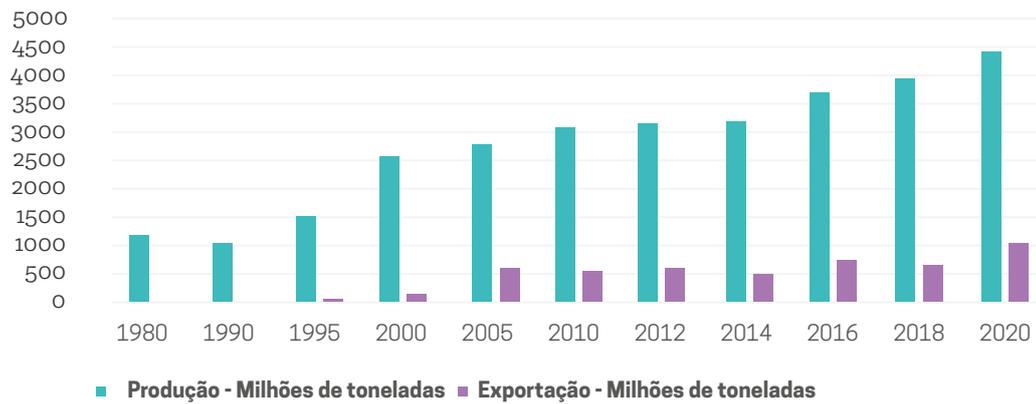
A produção suína mundial e nacional tem evoluído consideravelmente nas últimas décadas, em seus diferentes aspectos, buscando otimizar índices produtivos, a fim de atender à demanda crescente por proteína animal pela população.

Como pode ser observado nas **Figuras 1 a 3**, nos últimos 40 anos a produção de carne suína no Brasil praticamente quadruplicou, a exportação passou de 0,2 milhões de toneladas para 1,024 milhões, e o consumo interno de carne por habitante passou de 9,7 para 16 kg /habitante. No entanto, o rebanho suíno nesse mesmo período teve um aumento muito menos significativo, passando de 32,5 milhões de cabeças para 40,6 milhões, sendo que o número de matrizes alojadas se manteve quase constante na maior parte dos anos, indo de 3,7 milhões em 1990 para 1,97 milhões em 2020. Esses dados refletem a maior produtividade obtida atualmente com um menor número de matrizes alojadas.

Nesse contexto, o aumento nos desafios sanitários, em função da maior concentração dos animais, bem como outros fatores, intensificou a utilização de antimicrobianos não somente de forma curativa, mas também de forma profilática e como promotores de crescimento. O uso de antimicrobianos como promotores de crescimento durante esses anos de aumento da produção, ou seja, em doses baixas por períodos prolongados, tem promovido a seleção e a disseminação de estirpes bacterianas resistentes, com implicações negativas na saúde dos animais e, principalmente na saúde pública.

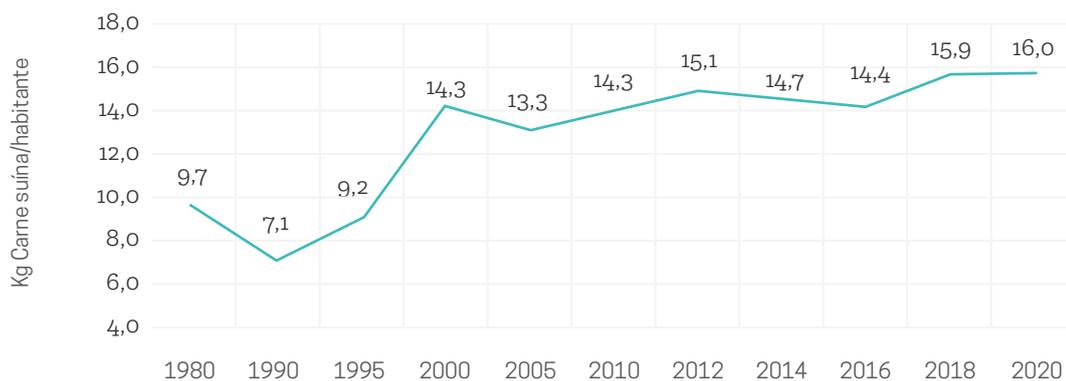
Diante do exposto e considerando os antimicrobianos como uma importante ferramenta na medicina humana e veterinária, há a necessidade urgente de adoção de práticas visando a utilização responsável desses ativos nos diferentes setores da produção de suínos.

EVOLUÇÃO DA PRODUÇÃO E EXPORTAÇÃO DE CARNE SUÍNA NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 40 ANOS

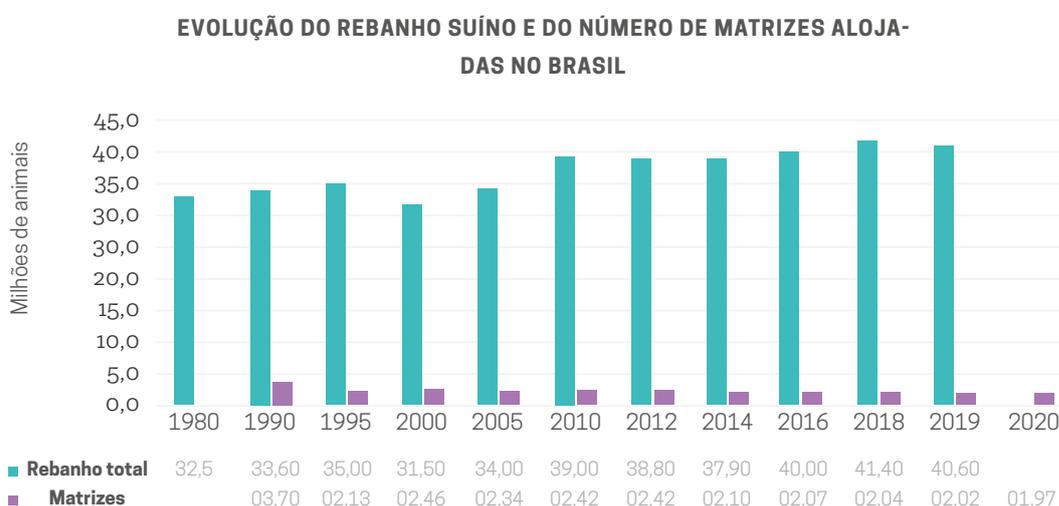


↑ **Figura 1** - Evolução da produção e da exportação brasileira de carne suína em milhões de toneladas de 1980 a 2020.
 Fonte: ABPA (2021); ABCS (2014).

PADRÃO DE CONSUMO DE CARNE SUÍNA POR HABITANTE NOS ÚLTIMOS 40 ANOS



↑ **Figura 2** - Padrão de consumo de carne suína por habitante (Kg) de 1980 a 2020.
 Fonte: ABPA (2021); ABCS (2014).



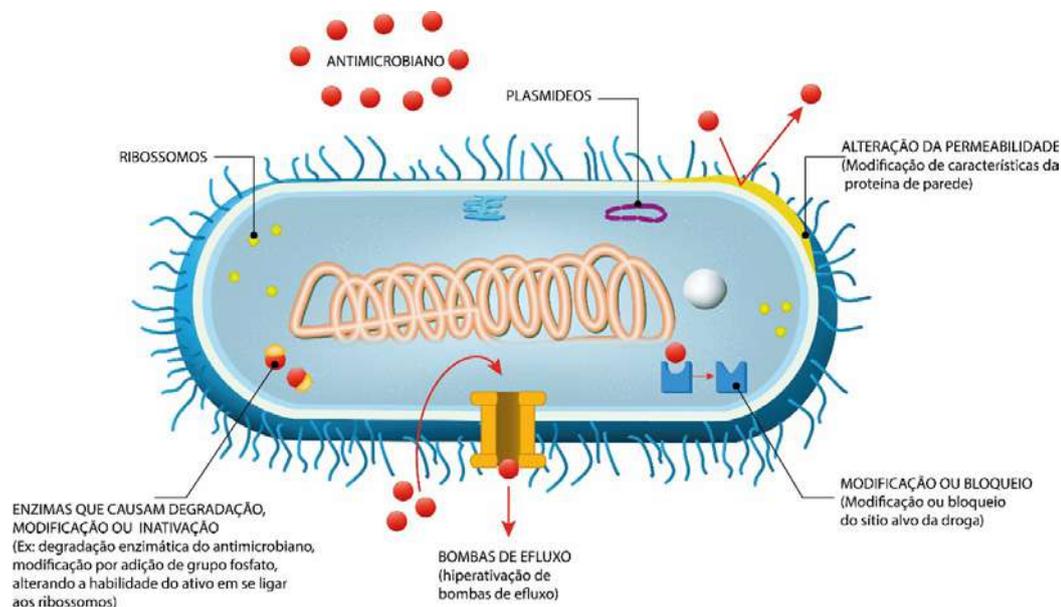
↑ **Figura 3** - Evolução do rebanho suíno e do número de matrizes alojadas em milhões de cabeças no Brasil.
 Fonte: ABPA (2021); ABCS (2014).

3.2 O que é resistência a antimicrobianos?

Através de um processo de seleção natural os microrganismos desenvolveram mecanismos robustos de sobrevivência para se livrar de muitas substâncias tóxicas que ocorrem no meio ambiente. A maior parte dos antimicrobianos conhecidos são produzidos naturalmente por algum microrganismo, incluindo fungos ambientais, bactérias saprófitas, ou são modificações sintéticas obtidas a partir dessas moléculas, sendo poucas drogas totalmente sintéticas (exemplos: sulfonamidas, fluoroquinolonas).

Os mecanismos de proteção envolvidos incluem a prevenção da entrada do ativo por alterações na membrana externa ou exportação da droga por bombas de efluxo, produção de enzimas que destroem ou modificam o antimicrobiano, ou mudanças no sítio de atuação da droga (**Figura 4**).

Desse modo, a resistência a antimicrobianos pode ser considerada simplesmente uma forma de competição frente a moléculas naturalmente produzidas por outros microrganismos. Estudos utilizando a análise genômica em microrganismos do solo indicaram uma grande diversidade de genes de resistência a antimicrobianos, dos quais apenas uma pequena fração já foi descrita em patógenos de origem humana. Um exemplo de mecanismo de resistência de ocorrência natural que tem grande importância em saúde humana é a resistência a β -lactâmicos, as enzimas que inativam essas drogas (β -lactamases), existentes há milhões de anos.



↑ **Figura 4** - Principais mecanismos de resistência a antimicrobianos conhecidos em agentes bacterianos.

Fonte: Adaptado de Designua / Crédito: stock.adobe.com

3.3 Mecanismos de disseminação da resistência

Os genes de resistência podem ser transmitidos verticalmente durante a multiplicação das células bacterianas ou de forma horizontal, entre as células bacterianas de mesma espécie, de diferentes espécies ou diferentes gêneros.

A transmissão horizontal dos genes entre microrganismos ocorre por três vias principais (**Figura 5**):

a) Conjugação – é a transferência de DNA de uma célula doadora para uma receptora por contato direto entre elas. Entre as bactérias existem dois tipos de conjugantes, o doador e o receptor e a transferência do material genético é unidirecional, ou seja, o DNA é transferido sempre do doador para o receptor. A capacidade de uma bactéria em ser doadora é devida à presença de um fragmento de DNA denominado fator F (fator fertilidade ou fator sexual). Esse fator está localizado em um plasmídeo. Os plasmídeos são elementos genéticos extracromossômicos capazes de se replicar de forma autônoma.

O fator F contém os genes necessários à sua replicação e à produção do pilus sexual (pilus F) na superfície da célula bacteriana. O pilus é importante no processo de conjugação, pois permitirá a transferência do material genético para a célula receptora. As células receptoras são as que não possuem o plasmídeo com o fator F.

Esse é o mecanismo mais frequente e responsável pela transferência dos genes de resistência de maior impacto em saúde humana e, considerando os agentes Gram-negativos, essa é a principal forma de transferência de material genético, podendo ocorrer entre diferentes espécies. A transferência de multirresistência a antimicrobianos por conjugação transformou-se em um importante problema no tratamento de várias doenças bacterianas em humanos e animais, tendo em vista que a célula receptora se torna doadora após receber o material genético contido no plasmídeo recebido. Desse modo, é possível que uma população sensível rapidamente se converta em resistente por esse mecanismo.

As bactérias Gram-positivas também possuem plasmídeos carreadores de multirresistência, sendo que em alguns casos esses plasmídeos são transferidos por conjugação; no entanto, muitos podem ser transmitidos por transdução. Em agentes Gram-positivos, a bactéria doadora produz um material adesivo que provoca sua agregação com a bactéria receptora e, nesse momento, o material genético é transferido.

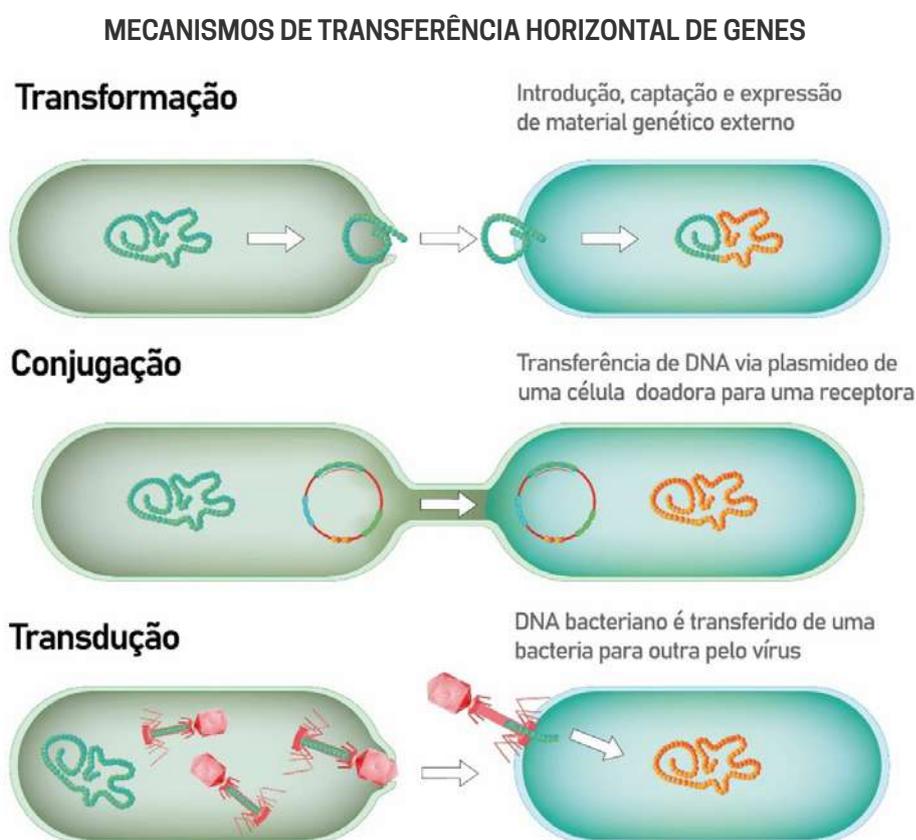
b) Transdução – bacteriófagos (vírus que infectam bactérias) fazem a mediação da transferência de DNA entre as células bacterianas, na qual o DNA de uma bactéria doadora é embalado em uma partícula viral e transferido para a bactéria receptora durante a infecção. A capsula do bacteriófago protege o DNA no ambiente, de modo que na transdução o DNA não fica exposto a nucleases. Na maioria dos casos, a transferência de genes ocorre em bactérias da mesma espécie. Entretanto, há bacteriófagos com maior espectro de hospedeiros, permitindo a transferência entre diferentes espécies.

c) Transformação – algumas bactérias são capazes de capturar DNA livre do ambiente e incorporar em seu cromossomo (gêneros *Bacillus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Pneumococcus*). A transformação é a transferência de genes resultante dessa captação por uma célula recipiente de DNA íntegro de uma célula doadora.

Outros fatores muito importantes na disseminação dos genes de resistência são os elementos genéticos transponíveis. Esses elementos são fragmentos de DNA que podem se mover de uma molécula de DNA para qualquer outra molécula de DNA. Esse movimento ocorre para locais preferenciais, em que um elemento genético pode se inserir. Em alguns casos a transposição desse elemento móvel pode resultar da remoção do elemento do sítio original e inserção no novo sítio; entretanto, em outras situações, esse evento é acompanhado da duplicação prévia do fragmento, de modo que a sequência original permanece no local de origem.

Sequências de inserção são elementos genéticos transponíveis que não carregam nenhum gene conhecido, exceto aqueles que são necessários para a transposição. São pequenos trechos de DNA que têm em suas terminações sequências de bases repetidas. Esses elementos são importantes em diferentes situações, alguns exemplos são: o potencial de causar mutações ao inativar genes após sua introdução em determinada região; outra situação é que, após sua inserção no cromossomo, geralmente a região se torna um local em que os plasmídeos se inserem.

Transposons são outro tipo de elemento genético móvel de grande impacto. Estes elementos carregam um ou mais genes, além dos responsáveis pelo mecanismo de transposição, sua estrutura é semelhante à das sequências de inserção, sendo que entre as sequências terminais repetidas estão os genes codificadores. Muitos genes de resistência a antimicrobianos estão localizados em transposons. Como podem saltar de uma molécula de DNA para outra, os transposons são muito importantes, pois permitem que genes de resistência que estão no cromossomo bacteriano sejam transferidos para plasmídeos, que serão disseminados de forma rápida por conjugação.



↑ **Figura 5** - Principais mecanismos de transferência horizontal de genes de resistência a antimicrobianos.

Fonte: Adaptado de Designua / Crédito: stock.adobe.com

3.4 Qual o impacto do uso excessivo de antimicrobianos?

É sabido que a resistência a antimicrobianos ocorre de forma espontânea na natureza, no entanto, esse processo é acelerado se os microrganismos resistentes são selecionados pelo uso excessivo e muitas vezes desnecessário de antimicrobianos em saúde humana, saúde animal e agricultura. Esse uso faz com que cada vez mais agentes resistentes sobrevivam, enquanto os suscetíveis são mortos. Alguns desses microrganismos resistentes são transmitidos de animais para humanos e vice-versa, pelo contato direto, através da cadeia produtora de alimentos de origem animal, e possivelmente

pelo ambiente contaminado (Figura 6). Há várias evidências da transmissão pelo contato direto aos trabalhadores de granjas e fazendas, mas a transmissão indireta é difícil de avaliar e as diferentes rotas de transmissão ainda não foram todas bem estudadas.

Para entender melhor o impacto do uso excessivo de antimicrobianos na agricultura e produção animal na disseminação da resistência a antimicrobianos é essencial considerar a complexa interação dos diferentes atores envolvidos: elementos presentes no ambiente (ar, solo e água), as interações sociais entre os seres vivos (entre animais dentro do rebanho; animais e produtores ou funcionários; animais do rebanho e animais silvestres, ou domésticos como cães e gatos; vegetais), atividades realizadas na produção (manejo e transporte de animais, estoque e manipulação dos produtos antimicrobianos), e hábitos e características dos seres humanos (preparo de alimentos, consumo de carnes, suscetibilidade a infecções).

O risco de transmissão de bactérias resistentes de animais para seres humanos, e a associação entre o uso de promotores de crescimento em animais de produção é reconhecido desde a década de 60. Elementos genéticos móveis que conferem resistência estão presentes em bactérias residentes na pele ou fezes dos animais e por vários meios esses elementos podem ser transferidos entre bactérias de diferentes gêneros e espécies, ou através da contaminação do próprio ser humano pelo agente bacteriano. A interferência do uso de antimicrobianos na microbiota humana e animal tem atingido patógenos oportunistas e bactérias comensais, incluindo agentes como *E. coli*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus spp.* Vários exemplos de surgimento de resistência em populações animais e sua disseminação em populações humanas têm sido relatados nos últimos anos, como os listados a seguir.

Diversos estudos indicam a transmissão de genes codificadores de β -lactamases de espectro estendido e de β -lactamase AmpC carregadas por plasmídeos, além de alguns clones virulentos de *Escherichia coli*, de animais para humanos.

A análise do genoma completo de estirpes de *Enterococcus faecium* indicou que uma linhagem epidêmica adaptada ao ambiente hospitalar surgiu de uma população que incluiu em maior parte amostras de origem animal.

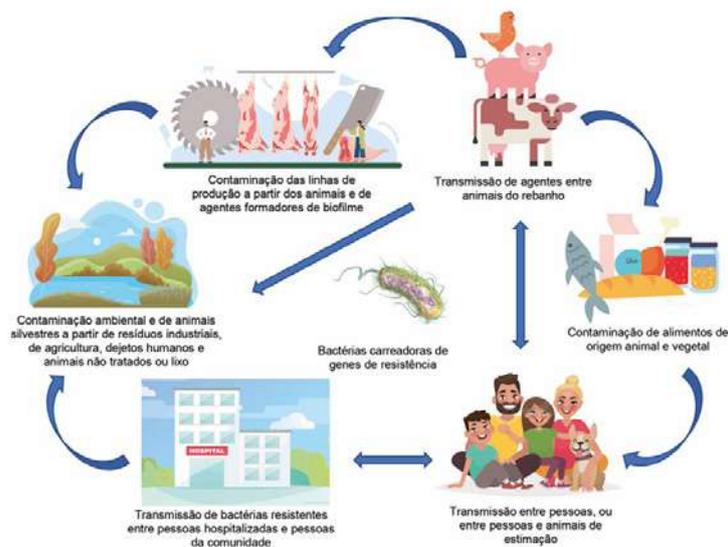
Estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (MRSA) causadores de infecções em humanos têm sido classificadas de acordo com sua origem, como MRSA de origem hospitalar e MRSA de origem comunitária. No entanto, casos de infecção por MRSA associadas ao contato com suínos (MRSA associado a animais de produção) já foram descritos, assim como casos de infecções de pele e tecidos moles por MRSA associadas a proximidade de áreas agrícolas que recebem o esterco de suínos ou próximos de granjas.

O amplo uso de metais na produção animal e agricultura, como zinco (bacitracina de zinco em animais) e cobre (sulfato de cobre como aditivo em rações ou fungicida, bactericida, em agricultura), ou mesmo a ocorrência natural de certos metais no solo em algumas áreas, é um motivo de grande preocupação, pois sabe-se que muitos metais atuam na co-seleção de genes de resistência antimicrobiana, já que em alguns casos, a resistência a certos antimicrobianos e aos metais é mediada pelo mesmo plasmídeo.

Mesmo os fertilizantes ricos em nitrogênio comumente usados em agricultura podem afetar o conteúdo de genes de resistência a antimicrobianos do solo, causando mudanças na abundância relativa de microrganismos. A importância do esgoto e do processamento de resíduos na transmissão de bactérias resistentes ao meio ambiente também é clara. Isso decorre da presença de antimicrobianos e metabólitos de antimicrobianos que podem estar presentes nos dejetos humanos, de animais, mas também da poluição da indústria química e farmacêutica.

Como resultado, muitos agentes potencialmente patogênicos resistentes a antimicrobianos foram isolados de sistemas de esgoto pré-tratamento e (mais importante) pós-tratamento. A subsequente detecção de agentes antimicrobianos e de bactérias resistentes nas águas superficiais e subterrâneas reforça a necessidade de adoção de uma série de medidas ambientais preventivas.

Em resumo, a aquisição, persistência e transmissão de bactérias resistentes a antimicrobianos em todo o mundo por pessoas, animais e no ambiente é muito afetada pelo baixo acesso a água potável, falta de tratamento de esgoto, diagnóstico incorreto das infecções, falhas na indicação de antimicrobianos (em humanos e animais), uso de antimicrobianos como promotores de crescimento em animais de produção, altas densidades populacionais em cidades e sistemas intensivos de produção animal. Embora tais problemas possam ocorrer em países desenvolvidos, esses fatores são particularmente importantes na disseminação de resistência a antimicrobianos em países em desenvolvimento.



↑ **Figura 6** - Diferentes rotas de transmissão dos microrganismos carreadores de genes de resistência a antimicrobianos entre animais, seres humanos, alimentos e meio ambiente.

Fonte: Adaptado de Artinspiring, Victor, Vectorstocker, Tynyuk, Axel Kock, lebergvector, Rudzhan. Crédito: stock.adobe.com

3.5 Quais as formas de uso de antimicrobianos em suínos?

O uso de antimicrobianos em suinocultura ocorre de diferentes formas: como promotor de crescimento, com fim preventivo/profilático, fim metafilático ou em doses terapêuticas. O uso tradicional como promotor de crescimento é o mais controverso, principalmente quando se utilizam classes de antimicrobianos importantes para o tratamento de infecções em humanos. Este uso dos princípios ativos em doses baixas e constantes via ração cria uma situação ideal para a seleção de estirpes resistentes a antimicrobianos e disseminação destas estirpes no ambiente intestinal dos animais (BARTON, 2014), devendo ser evitado ao máximo.

O uso preventivo/profilático (em uma fase da produção ou baia) de antimicrobianos também envolve na maior parte das vezes a administração dos ativos via ração ou água. A intenção é que o uso destes ativos ocorra quando há um surto de doença ou risco eminente de sua ocorrência e durante um curto período (5 a 10 dias). No entanto, em muitos casos trata-se de uma oportunidade de estender o uso dos ativos por vários ciclos de produção, e as doses utilizadas são bem maiores que as utilizadas como promotor de crescimento e geralmente próximas a doses terapêuticas.

O programa de medicação nesse caso é baseado no conhecimento prévio das doenças que ocorrem com frequência no rebanho nas diferentes faixas etárias e, de forma preventiva, os animais são medicados com um antimicrobiano ativo contra o agente, buscando evitar o surgimento dos sinais clínicos da infecção. No entanto, a manutenção dessa estratégia em médio e longo prazo, favorece a seleção de bactérias resistentes aos antimicrobianos utilizados e, dependendo do ativo, pode ocorrer a seleção de genes de resistência a diferentes classes de drogas simultaneamente (resistência cruzada ou seleção de elementos genéticos que codificam resistência a diferentes antimicrobianos). Uma forte evidência clínica da seleção de resistência se mostra pela necessidade constante de realizar trocas periódicas de princípios ativos, em função da perda de sua efetividade, bem como o aumento na quantidade de cepas multirresistentes presentes nos antibiogramas realizados.

O uso metafilático refere-se ao tratamento de um grupo de animais após surgirem sinais clínicos em alguns indivíduos e quando houver o risco da disseminação da infecção nos demais animais desse grupo. O embasamento para essa forma de administração é a ideia de que todos os animais do lote são similarmente suscetíveis e têm alto risco de serem infectados pelo patógeno, desenvolvendo assim o quadro clínico. Na prática, essa forma de uso muitas vezes se confunde com o uso preventivo ou profilático.

No uso terapêutico, busca-se o tratamento de infecções bacterianas já instaladas através da medicação de animais apresentando quadro clínico agudo. Nessa forma de uso, o tratamento via ração é bastante questionado, uma vez que animais doentes podem apresentar reduzido consumo de ração ou água, não ingerindo a quantidade adequada do ativo (BARTON, 2014; SILVA et al, 2013); por esse motivo, o ideal é que o uso terapêutico seja individual, por via oral ou injetável.

3.6 Quais antimicrobianos podem ser usados em suínos?

A legislação brasileira, tem restringido a utilização de antimicrobianos na produção animal, seja pela evidência de efeitos colaterais, como mutagênese, carcinogênese, ausência de evidências científicas sobre a sua funcionalidade e eficácia, bem como visando preservar princípios ativos para uso em saúde humana (Quadro 1).

↓ Quadro 1 - Legislação brasileira de utilização de antimicrobianos na produção animal.

- **Portaria SVS/MS 818, de 16 de outubro de 1998**
Proíbe o uso de avoparcina por tempo indeterminado (ofício circular DFPA 47/1998);
- **Instrução Normativa 9, de 27 de junho de 2003**
Proíbe a fabricação, a manipulação, o fracionamento, a comercialização, a importação e o uso dos princípios ativos cloranfenicol e nitrofuranos, bem como produtos que contenham estes princípios ativos, para uso veterinário e suscetível de emprego na alimentação de todos os animais e insetos.
- **Portaria SARC 31, de 29 de janeiro de 2002**
Proíbe o uso de princípios ativos à base de arsenicais (ácido 3-nitro e ácido arsânico) e antimoniais na fabricação de produtos destinados à alimentação de animais. Determina o cancelamento dos registros, na área de alimentos para animais, de todos os produtos formulados com princípios ativos à base de arsenicais e antimoniais.
- **Instrução Normativa 11, 24 de novembro de 2004**
Proíbe a fabricação, importação, comercialização e uso do olaquinox.
- **Instrução Normativa 35, 14 de novembro de 2005**
Proíbe a fabricação, importação, comercialização e uso do carbadox.
- **Instrução Normativa Nº 34, de 13 de setembro de 2007**
Proíbe o registro e autorização para a fabricação, a importação, comercialização e o uso de produtos destinados à alimentação animal contendo a substância química denominada Violeta Genciana (Cristal Violeta), com a finalidade de aditivo técnico antifúngico.
- **Instrução Normativa Nº 26, de 9 de julho de 2009:**
Aprovar regulamento técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e emprego de produtores de antimicrobianos de uso veterinário.
- **Instrução Normativa Nº 14, de 17 de maio de 2012**
Proíbe em todo o território nacional a importação, fabricação e uso das substâncias antimicrobianas espiramicina e eritromicina com finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal.
- **Instrução Normativa Nº 45 de 22 de novembro de 2016**
Proíbe em todo o território nacional a importação, fabricação e uso da substância antimicrobiana sulfato de colistina com finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal.
- **Instrução Normativa Nº 1, de 13 de janeiro de 2020**
Proíbe em todo o território nacional a importação, fabricação, a comercialização e o uso de aditivos melhoradores de desempenho que contenham os antimicrobianos tilosina, lincomicina, e tiamulina classificados como importantes na medicina humana.

As seguintes classes de antimicrobianos são permitidas, buscando-se sempre manter o foco em sua utilização terapêutica:

I. Aminoglicosídeos e aminociclítóis

Ativos permitidos:

- Apramicina, espectinomicina, estreptomomicina, gentamicina, kanamicina, neomicina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bactericidas com ação na síntese proteica bacteriana
- Age sobre bactérias Gram-negativas aeróbias (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Enterobacter spp.*) e anaeróbias (*Brachyspira hyodysenteriae*), principalmente entéricas e sobre *Staphylococcus spp.*

Principais indicações:

- **Via oral:** desafios entéricos por *E. coli* na fase neonatal (enterobactérias), bem como no período pós-desmame
- **Injetável:** infecções gênito-urinárias, infecções sistêmicas

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Via oral: baixa absorção intestinal e pouca distribuição nos tecidos
- Injetável: elevada absorção, acima de 90% de biodisponibilidade, porém pouca ação nos sistemas respiratório e nervoso
- Atividade dose-dependente / Elevada excreção renal

Efeitos Tóxicos / Adversos:

- Nefrotóxico com prolongado uso parenteral, bem como quando utilizado com medicamentos potencialmente danosos aos rins (cefalosporinas, diuréticos) / ototóxico.

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Espectinomicina	IM	20,0	30
	Oral	20,0-40,0	5
Gentamicina	IM	2,0-5,0	40
Neomicina	Oral	10,0-20,0	3

II. Anfenicóis

Ativos permitidos:

- Florfenicol, tiamfenicol

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Primariamente bacteriostático, inibindo a síntese proteica bacteriana, podendo ser bactericida para algumas espécies (*Pasteurella* spp., por exemplo).
- Atua sobre bactérias Gram-negativas aeróbias ou microaerófilas como *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Glaesserella parasuis* e *Salmonella Choleraesuis*, bem como sobre algumas Gram-positivas (*Streptococcus suis*), porém apresenta pouca ação sobre enterobactérias.

Principais indicações:

- **Via oral / injetável:** eficiente no tratamento do complexo das doenças respiratórias dos suínos associado a *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, *S. suis*, *B. bronchiseptica*

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- **Via oral / injetável:** elevada absorção e distribuição nos tecidos, inclusive placenta
- Atividade dose-dependente / Elevada excreção renal

Efeitos Tóxicos / Adversos:

- Doses acima de 4,4 mg / kg peso, comprovadamente podem causar danos fetais e problemas reprodutivos.
- Pode-se observar edema perianal e prolapso retal, os quais se resolvem assim que o tratamento é descontinuado.

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Florfenicol	IM	15,0	12
	Oral	2,0-15,0	2-9
Tiamfenicol	Oral	20,0-40,0	18

III. Bambermicinas

Ativos permitidos:

- Flavomicina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bactericida que inibe síntese da parede celular bacteriana

- Age predominantemente sobre bactérias Gram-positivas (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*).

Principais indicações:

- Promotor de crescimento

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- **Via oral:** baixa absorção / Excreção predominantemente fecal

Efeitos Tóxicos / Adversos:

- Baixa toxicidade

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Flavomicina	Oral	2,0-4,0	0

IV. Cefalosporinas

Ativos permitidos:

- **1ª Geração: Cefalexina**
- **3ª Geração: Ceftiofur, ceftriaxona**
- **4ª Geração: Cefquinoma**

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- São bactericidas, interferem na síntese da parede bacteriana. Amplo espectro, atuando sobre bactérias Gram-negativas aeróbias (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*), Gram-positivas aeróbias (*Streptococcus suis*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*) e anaeróbias (*Clostridium perfringens*).

Principais indicações:

- Septicemias, colibacilose, salmonelose, pneumonias bacterianas

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- São usadas como bases livres por via oral (se ácido resistentes), ou para uso parenteral, como sais em solução aquosa.
- Baixa absorção intestinal por via oral e baixa distribuição nos tecidos por essa via.
- Facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica durante processos inflamatórios
- Atividade tempo-dependente / Excreção predominantemente renal

Efeitos Tóxicos / Adversos:

→ Predispõe à colite por *Clostridium difficile* se utilizado em leitões recém-nascidos.

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Ceftiofur	IM	3,0-5,0	4-14

V. Ionóforos**Ativos permitidos:**

→ Salinomicina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

→ Bacteriostático, que age sobre bactérias Gram-positivas.

Principais indicações:

→ Promotor de crescimento

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

→ **Via oral:** rápida absorção e metabolização / Excreção predominantemente fecal

Efeitos Tóxicos / Adversos:

→ Salinomicina apresenta-se neuro e miotóxica quando fornecida aos suínos juntamente com tiamulina, em função da interferência negativa na excreção da salinomicina, principalmente se a somatória das dosagens de ambos antimicrobianos for superior a 6,0 mg / kg peso. Recomenda-se intervalo de 7 dias no fornecimento de cada princípio ativo.

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via / Idade	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Salinomicina	Oral / < 4 meses	30,0-60,0	0
	Oral / > 4 meses	15,0-30,0	0

VI. Lincosamidas**Ativos permitidos:**

→ Lincomicina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bacteriostático que inibe a síntese proteica bacteriana, podendo ser bactericida, dependendo da concentração utilizada.
- Age sobre bactérias Gram-positivas aeróbias e anaeróbias, bem como sobre *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Brachyspira spp.*, *Lawsonia intracellularis*.
- Comumente associa-se à espectinomomicina para aumentar o espectro de ação, principalmente sobre bactérias Gram-negativas

Principais indicações:

- **Via oral / injetável:** auxiliar no controle do *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Brachyspira spp.*, *Lawsonia intracellularis*

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Apresenta boa absorção intestinal, bem como boa distribuição nos fluídos e tecidos, inclusive placenta, porém sem atuação no sistema nervoso central, mesmo durante os processos inflamatórios.
- Atividade tempo-dependente / Excreção renal e fecal

Efeitos Tóxicos / Adversos:

- Pode causar prolapso retal, em decorrência do uso prolongado.

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Lincomicina	IM	10,0-20,0	21
	Oral	5,0-25,0	5

VII. Macrolídeos

Ativos permitidos:

- Josamicina, kitasamicina/leucomicina, tildipirosina, tilmicosina, tilosina, tilvalosina, gamitromicina, tulatromicina (triamilídeo)

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bacteriostáticos que inibem a síntese proteica bacteriana.
- Age sobre bactérias Gram-positivas aeróbias e anaeróbias, bem como sobre *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Brachyspira spp.*, *Lawsonia intracellularis*.
- Alguns princípios ativos, como tilmicosina e tulatromicina, têm ação comprovada contra bactérias Gram-negativas envolvidas no quadro respiratório, como *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Glaesserella parasuis*.

Principais indicações:

- **Via oral / injetável:** controle da enteropatia proliferativa, disenteria suína, bem como complexo das doenças respiratórias dos suínos, em que haja envolvimento dos agentes citados.

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Apresenta boa absorção intestinal, bem como boa distribuição nos tecidos, principalmente pulmões, porém tem pobre distribuição no sistema nervoso central.
- Atividade tempo-dependente / excreção predominantemente fecal

Efeitos Tóxicos / Adversos:

- Baixa toxicidade de modo geral, podendo causar diarreia, edema retal, prolapso retal parcial, em decorrência do uso prolongado.

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Tilosina	IM	10,0	21
	Oral	5,0-7,0	0
Tilmicosina	Oral	8,0-20,0	14
Tildipirosina	IM	4,0	9
Tilvalosina	Oral	2,1-4,2	2
Tulatromicina	IM	2,5	13

VIII. Ortosomicina**Ativos permitidos:**

- Avilamicina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bacteriostático que inibe a síntese proteica bacteriana.
- Age sobre bactérias Gram-positivas entéricas (*Clostridium perfringens*).

Principais indicações:

- Promotor de crescimento

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Princípio ativo de baixíssima absorção e elevada metabolização
- Excreção predominantemente fecal

Efeitos Tóxicos / Adversos:

- Baixa toxicidade

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Avilamicina	Oral	10,0-20,0	0

IX. Penicilinas

Ativos permitidos:

- Amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulâmico, ampicilina, penicilina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bactericidas que interferem na síntese da parede celular bacteriana.
- Ação sobre bactérias Gram-positivas aeróbias (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*) e anaeróbias (*Clostridium spp.*), bem como Gram-negativas aeróbias (*E. coli*, *Salmonella enterica*, *Glaesserella parasuis*, *Pasteurella multocida*).

Principais indicações:

- Infecções sistêmicas, como erisipela, salmonelose, meningoencefalite estreptocócica, infecções geniturinárias, pneumonias bacterianas, infecções por *Clostridium spp.*, infecções cutâneas

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Rápida absorção e distribuição nos diferentes tecidos, incluindo pulmões, pleura, líquido sinovial, sistema nervoso central, sistema geniturinário
- Atividade dose-dependente / excreção predominantemente renal

Efeitos tóxicos / Adversos:

- Baixa toxicidade, porém penicilina procaína pode induzir aborto e sintomas nervosos, e uso oral da ampicilina pode causar profundas alterações na flora intestinal.

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Amoxicilina	IM	10,0-20,0	20
	Oral	10,0-20,0	4
Ampicilina	IM	20,0-40,0	14
Penicilina	IM	8.000-40.000 UI / kg	30-60

X. Derivados do ácido fosfônico**Ativos permitidos:**

→ Fosfomicina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bactericida que inibe a síntese da parede celular.
- Amplo espectro, atuando sobre bactérias Gram-positivas aeróbias (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*), bem como Gram-negativas (*E. coli*, *Salmonella spp.*)

Principais indicações:

→ **Via oral:** infecções entéricas

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Absorção moderada, sendo mais relevante no duodeno
- Excreção predominantemente fecal, quando administrado via oral

Efeitos Tóxicos / Adversos:

→ Baixa toxicidade

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Fosfomicina	Oral	30,0-40,0	7

XI. Pleuromutilinas

Ativos permitidos:

- Tiamulina e valnemulina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bacteriostáticos que inibe a síntese proteica bacteriana, porém em determinadas doses podem ser bactericidas para alguns agentes.
- Age sobre bactérias Gram-positivas aeróbias e anaeróbias, bem como sobre *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Brachyspira* spp., *Lawsonia intracellularis*.
- Atua também contra bactérias Gram-negativas envolvidas no quadro respiratório, como *Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Glaesserella parasuis*.

Principais indicações:

- **Via oral / injetável:** controle da enteropatia proliferativa, disenteria suína, bem como complexo das doenças respiratórias dos suínos, onde haja envolvimento dos agentes citados.

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Apresenta boa absorção intestinal, bem como boa distribuição nos tecidos, principalmente pulmões, porém pobre distribuição no sistema nervoso central.
- Atividade é dose e tempo-dependente / excreção fecal e renal.

Efeitos Tóxicos / Adversos:

- Pode causar prolapso retal, em decorrência do uso prolongado.

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Tiamulina	IM	10,0-15,0	14
	Oral	5,0-15,0	6
Valnemulina	Oral	1,0-12,0	5

XII. Polipeptídeos / Polimixinas

Ativos permitidos:

- Colistina (polimixina), bacitracina de zinco, bacitracina metilenodisalicilato (BMD) e enramicina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bactericidas que interferem negativamente na formação da parede celular bacteriana.
- Polimixinas (colistina): ação restrita a bactérias Gram-negativas
- Polipeptídeos (bacitracinas e enramicina): ação restrita a bactérias Gram-positivas

Principais indicações:

- Desafios entéricos pelas bactérias sensíveis, como desafios por *E. coli* no pós-desmame (colistina) e *Clostridium spp.* (bacitracina e enramicina)

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Baixa absorção intestinal / excreção predominantemente fecal

Efeitos tóxicos / Adversos:

- Baixa toxicidade por via oral, porém altamente tóxicos no uso parenteral

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Bacitracina de Zn	Oral – Promotor	20,0-50,0 mg / kg ração	0
	Oral – Terapêutico	100,0-250,0 mg / kg ração	0
BMD	Oral – Promotor	10,0-30,0 mg / kg ração	0
	Oral – Terapêutico	100,0-250,0 mg / kg ração	0
Colistina	Oral	5,0-10,0	3
Enramicina	Oral – Fase inicial	5,0-10,0 mg / kg ração	0
	Oral – Fase terminação	3,0-5,0 mg / kg ração	0

XIII. Fluoroquinolonas**Ativos permitidos:**

- Ciprofloxacina, enrofloxacina, marbofloxacina, norfloxacina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bactericidas que inibem a síntese de ácidos nucleicos pelas bactérias.
- Ampla espectro, atuando sobre bactérias Gram-negativas aeróbias (*E. coli*, *Salmonella enterica*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleropneumoniae*) e Gram-positivas, assim como *Mycoplasma spp.* e *Chlamydia spp.*

Principais indicações:

→ **Via oral / injetável:** tratamento do complexo das doenças respiratórias dos suínos, infecções geniturinárias, infecções entéricas e sistêmicas

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Rápida absorção e distribuição nos diferentes tecidos (trato respiratório, geniturinário, fluido sinovial)
- Atividade dose-dependente / excreção predominantemente renal

Efeitos tóxicos / Adversos:

→ Possibilidade de causar danos à cartilagem articular de animais jovens

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Ciprofloxacina	IM / Oral	2,5-5,0	10
Enrofloxacina	IM	2,5-5,0	9
Marbofloxacina	IM	8,0	9
Norfloxacina	IM / Oral	7,0-14,0	7

XIV. Sulfonamidas / Diaminopirimidinas

Ativos permitidos:

- Ftalilsulfatiazol, sulfaclopiridazina, sulfadiazina, sulfadimetoxazol, sulfadimetoxina, sulfametazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfametoxina, sulfapiridina, sulfametoxipiridazina
- Comumente associam-se as sulfas com trimetoprim (TMP), em função do efeito sinérgico dessa associação.

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bacteriostáticos que inibe a síntese do ácido fólico pelas células bacterianas e bactericidas quando associados ao trimetoprim
- Amplo espectro de ação, agindo sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, porém não atuam sobre *Mycoplasma sp.*, exceção quando associadas ao trimetoprim.

Principais indicações:

→ Tratamento de infecções intestinais, respiratórias, geniturinárias, articulares, bem como meningoencefalites

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Rápida absorção e distribuição nos diferentes tecidos, inclusive líquido sinovial e cefalorraquidiano; exceção às “sulfonamidas entéricas” (ftalilsulfatiazol, por exemplo), as quais apresentam baixa absorção.
- Atividade dose-dependente / excreção predominantemente renal

Efeitos tóxicos / Adversos:

- Cristalização no trato urinário, em decorrência de doses elevadas e/ou desidratação dos animais tratados

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Sulfadoxina + TMP	IM	10,0-15,0	5
Sulfaclopiridazina + TMP	Oral	15,0-20,0	5
Sulfadiazina + TMP	IM	25,0-30,0	5
Sulfametoxazol + TMP	IM	10,0-15,0	5
	Oral	30,0	10

XV. Estreptograminas**Ativos permitidos:**

- Virginiamicina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bactericida que inibe a síntese proteica bacteriana.
- Age sobre bactérias Gram-positivas aeróbias e anaeróbias.

Principais indicações:

- Promotor de crescimento

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Baixa absorção intestinal, atuando principalmente no sistema digestório.
- Excreção predominantemente fecal

Efeitos tóxicos / Adversos:

- Baixa toxicidade

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Virginiamicina	Oral	5,0-10,0	0

XVI. Tetraciclina

Ativos permitidos:

- Clortetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina, tetraciclina

Atividade antibacteriana / Espectro de ação:

- Bacteriostáticos que inibem a síntese proteica bacteriana.
- Amplo espectro, com ação sobre bactérias Gram-positivas aeróbias (*Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Trueperella pyogenes*, *Streptococcus spp.*), Gram-negativas aeróbias ou microaerófilas (*Actinobacillus spp.*, *B. bronchiseptica*, *G. parasuis*, *P. multocida*) e anaeróbias (*Fusobacterium necrophorum*, *Leptospira spp.*), bem como *Mycoplasma spp.*
- Doxiciclina tem ação comprovada frente à *Lawsonia intracellularis*.

Principais indicações:

- Tratamento de infecções respiratórias, sistêmicas, geniturinárias, leptospirose

Propriedades Farmacocinéticas / Farmacodinâmicas:

- Rápida absorção intestinal e ampla distribuição nos tecidos
- Excreção predominantemente renal

Efeitos tóxicos / Adversos:

- Baixa toxicidade

Posologia / Carência:

Princípio ativo	Via	Dose (mg / kg)	Carência (dias)
Clortetraciclina	Oral	30,0-50,0	5-15
Doxiciclina	Oral	10,0-20,0	7
Oxitetraciclina	IM	20,0-30,0	28
	Oral	30,0-50,0	6

3.7 O que são antimicrobianos de importância crítica?

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os antimicrobianos usados em medicina humana em três grupos com base em sua importância clínica. Em 2018, a lista de antimicrobianos considerados críticos para uso em saúde humana foi atualizada, sendo que nessa lista há classes de drogas que são utilizadas em medicina veterinária. O objetivo da lista é contribuir para a melhor escolha dos princípios ativos e reduzir os riscos de seleção de bactérias resistentes, principalmente frente aos ativos de importância crítica no tratamento de infecções graves em saúde humana.

Segundo essa lista de priorização, os antimicrobianos são classificados como de importância crítica, muito importantes, importantes. Dentre os de importância crítica, há dois grupos, os de máxima prioridade e os de grande prioridade (**Quadro 2**).

↓ **Quadro 2:** Lista de antimicrobianos de importância crítica para saúde humana.

Classe de antimicrobiano	Critério/Fator de priorização (Si =°)				
	C1	C2	P1	P2	P3
ANTIMICROBIANOS DE IMPORTÂNCIA CRÍTICA					
MAXIMA PRIORIDADE					
Cefalosporinas (de 3ª, 4ª e 5ª geração)
Glicopeptídeos
Macrolídeos e cetolídeos
Polimixinas
Quinolonas
GRANDE PRIORIDADE					
Aminoglicosídeos
Ansamicinas
Carbapenênicos
Gliciliclinas
Lipopeptídeos
Monobactâmicos
Oxazolidinonas
Penicilinas (anti-pseudomas)
Penicilinas (aminopenicilinas)
Penicilinas (aminopenicilinas com inibidores de β -lactamases)
Derivados de ácido fosfônico
Fármacos para tratar tuberculose
ANTIMICROBIANOS MUITO IMPORTANTES					
Amidopenicilinas
Cefalosporinas (de primeira e segunda geração)
Licosamidas
Penicilinas (amidopenicilinas)
Penicilinas (anti-estafilocócicas)
Penicilinas (de espectro reduzido)
Ácidos pseudomônicos

6.ª REVISÃO DA Lista da OMS de Antimicrobianos de Importância Crítica para Medicina Humana

Resumo da categorização e priorização dos antimicrobianos classificados como importantes, muito importantes ou de importância crítica

C1 – Critério 1

Classes de antimicrobianos que são as únicas opções de tratamento para infecções bacterianas graves em humanos

C2 – Critério 2

Classes usadas para tratar infecções humanas causadas por: 1) bactérias que podem ser transmitidas a humanos de fontes não humanas, ou 2) bactérias que podem adquirir genes de resistência de fontes não humanas

P1 – Factor de priorização 1

Casos em que um grande número de pessoas na comunidade ou em certos grupos de alto risco (exemplo: pacientes com infecções graves em unidades de saúde) afetadas por doenças para as quais poucos antimicrobianos podem ser escolhidos.

P2 – Factor de priorização 2

Classe de antimicrobianos muito utilizados em qualquer indicação médica humana ou em determinados grupos de alto risco (por exemplo: pacientes com infecções graves em centros de saúde), pois esse uso pode favorecer a seleção de resistência.

Riminoferazinas	•	
Antibacterianos esteróides		•
Estreptograminas		•
Sulfonamidas, e combinações		•
Sulfonas	•	
Tetraciclina	•	
ANTIMICROBIANOS IMPORTANTES		
Aminociclitois		
Polipeptídeos cíclicos		
Nitrofurantóinas		
Nitroimidazoles		
Pleuromutilinas		

Fonte: OMS (2018).

| P3 – Factor de priorização 3

Classe de antimicrobianos usados para tratar infecções humanas em que já há ampla evidência de transmissão de bactérias resistentes (por exemplo, *Salmonella spp.* e *Campylobacter spp.*), ou genes de resistência (*E.coli* e *Enterococcus spp.*) de origem não humana.

Lista OMS de AIC, 5ª revisão : <http://who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>
 AGISAR: http://who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/agisar/en

3.7.1 Como essa lista afeta nossa escolha em relação ao uso de antimicrobianos em suínos?

É possível verificar que muitas das drogas usadas com frequência e listadas como permitidas para uso em suínos e medicina veterinária pertencem a classes que estão listadas como de importância crítica e de máxima prioridade. São elas: cefalosporinas de terceira e quarta gerações, macrolídeos e quinolonas.

Para auxiliar os veterinários a reduzir o uso desses ativos foi proposta o seguinte quadro pela Associação de Suinocultores do Reino Unido (RUMA, 2014), dividindo-se os antimicrobianos em classes de uso, promovendo sua utilização racional e minimizando dessa forma o desenvolvimento de resistência bacteriana:

↓ **Quadro 3:** Classes de prioridade na escolha para uso de antimicrobianos em suínos

Categorias	Classes	Antimicrobianos
CLASSE I (Primeira linha de uso)	Tetraciclina	Oxitetraciclina, clortetraciclina e doxiciclina
	Sulfonamidas	Sulfadimetoxina, sulfametazol / trimetoprim
	Penicilinas	Penicilina
	Anfenicóis	Florfenicol, tianfenicol
	Lincosamidas	Lincomicina
	Pleuromutilinas	Tiamulina, valnemulina
CLASSE II (Segunda linha de uso)	Aminoglicosídeos	Gentamicina, neomicina
	Betalactâmicos	amoxicilina, ampicilina
	Aminociclitolis	Espectinomomicina
	Macrolídeos	Tilosina, tilmicosina
CLASSE III (Terceira linha de uso)	Polimixinas	Colistina
	Quinolonas	Enrofloxacina, marbofloxacina
	Cefalosporinas (3ª e 4ª gerações)	Ceftiofur, cefquinona

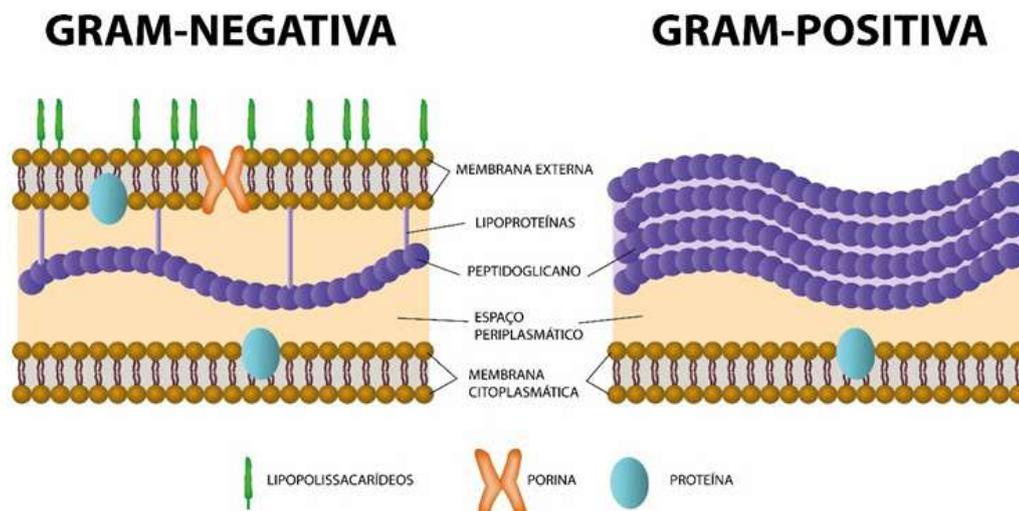
Fonte: Ruma/2014

3.8 Como escolher o antimicrobiano a ser utilizado?

Já vimos que os primeiros passos na escolha dos antimicrobianos a serem utilizados nos animais de produção devem passar pela consulta à lista de antimicrobianos de importância crítica da OMS e ao quadro com as classes de priorização para uso de antimicrobianos em suínos apresentados acima. Após essa análise podemos avaliar outros importantes aspectos, que serão abordados a seguir:

a. Agente etiológico a ser combatido – É de suma importância para o sucesso da prática terapêutica identificar corretamente o agente bacteriano primário contra o qual utilizaremos a terapia antimicrobiana, seja através de exames laboratoriais, seja através do quadro clínico apresentado.

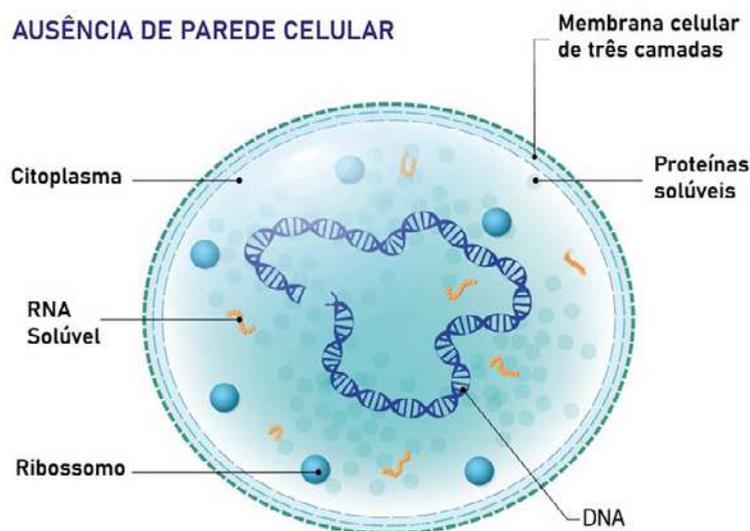
Características estruturais das bactérias, como presença de parede celular mais espessa, caso das bactérias Gram-positivas, quando comparada às bactérias Gram-negativas, têm influência determinante na escolha do antimicrobiano (Figura 7).



↑ **Figura 7** - Principais diferenças entre a estrutura de parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Fonte: Adaptado de Designua / Crédito: stock.adobe.com

As bactérias do gênero *Mycoplasma* e *Ureaplasma* por sua vez não apresentam parede celular, mas sim uma membrana flexível composta de três camadas (Figura 8), influenciando dessa forma na eficiência dos agentes antimicrobianos. Antimicrobianos que atuam na formação da parede como beta-lactâmicos, por exemplo, não terão efeito sobre microrganismos desses gêneros.



↑ **Figura 8** - Estrutura celular do gênero *Mycoplasma*

Fonte: Adaptado de Designua / Crédito: stock.adobe.com

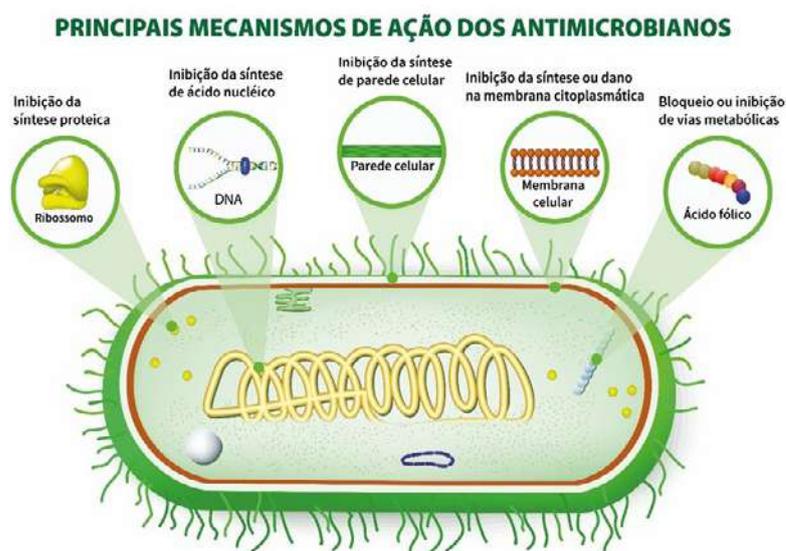
O sítio de ação do agente etiológico também influencia na decisão do princípio ativo a ser utilizado, uma vez que a penetração e distribuição nos diferentes tecidos varia entre os mesmos. Um exemplo bem ilustrativo é o caso da *Lawsonia intracellularis*, bactéria Gram-negativa e intracelular obrigatória, que é agente etiológico da enfermidade entérica denominada “enteropatia proliferativa suína”, ou “ileíte”. Como a bactéria se desenvolve de forma intracelular nos enterócitos, torna-se necessária a adoção de medicações sistêmicas, para que o antimicrobiano atinja o tecido-alvo.

Informações epidemiológicas, como histórico de ocorrência do agente etiológico na propriedade, tratamentos realizados anteriormente e sua taxa de sucesso, bem como o percentual de animais afetados e a gravidade da enfermidade, também são informações importantes na tomada de decisão sobre o antimicrobiano a ser utilizado e a forma de administração aos animais.

b. Características dos antimicrobianos – assim como os agentes bacterianos, os antimicrobianos possuem características específicas, agindo de formas diferentes no organismo animal (características farmacodinâmicas e farmacocinéticas), as quais também devem ser levadas em conta na escolha do princípio ativo a ser utilizado, como seguem:

- I. **Espectro de ação:** dividem-se os antimicrobianos em amplo espectro, com ação sobre bactérias Gram-positivas e negativas, ou espectro reduzido, ou seja, ação sobre agentes específicos, sendo estes últimos os de primeira eleição, dado o menor impacto na disbiose causada na flora bacteriana própria do animal, bem como, de modo geral, o menor desenvolvimento de resistência bacteriana, quando comparado aos antimicrobianos de amplo espectro;

- II. Ação biológica:** ação bactericida levando à morte das bactérias, ou ação bacteriostática, interrompendo o desenvolvimento das bactérias-alvo, exigindo do organismo animal uma resposta complementar para controle do quadro infeccioso;
- III. Modo de ação:** os antimicrobianos são classificados em cinco tipos de ação (**Figura 9**), mostrados abaixo, sendo esse conhecimento importante no caso de rotação de princípio ativo, devendo-se evitar a utilização concomitante ou sucessiva de princípios ativos que apresentem o mesmo modo de ação:
- **Inibição da síntese da parede celular:** cefalosporinas, penicilinas, polipeptídeos
 - **Inibição da síntese ou dano da membrana citoplasmática (celular):** polimixina, colistina
 - **Inibição da síntese proteica:** aminoglicosídeos, anfenicóis, lincosamidas, macrolídeos tetraciclina
 - **Alteração na síntese dos ácidos nucleicos:** quinolonas
 - **Alteração do metabolismo celular:** sulfas / diaminopirimidinas



↑ **Figura 9** - Principais mecanismos de ação dos antimicrobianos utilizados em medicina veterinária.

Fonte: Adaptado de Designua / Crédito: stock.adobe.com

- IV. Absorção e distribuição nos tecidos:** essas características interferem diretamente na via de administração e, conseqüentemente, no resultado esperado. Seguem alguns exemplos:
- **Absorção oral:**
 1. **Elevada:** diterpenos, anfenicóis, lincosamidas, macrolídeos, penicilinas, sulfonamidas, tetraciclina
 2. **Baixa:** aminoglicosídeos, polimixinas, polipeptídeos

→ **Distribuição nos tecidos:**

1. **Sistema nervoso:** penicilinas, sulfonamidas
2. **Sistema respiratório:** diterpenos, anfenicóis, macrolídeos, tetraciclina, penicilinas
3. **Sistema geniturinário:** anfenicóis, quinolonas, tetraciclina, penicilinas

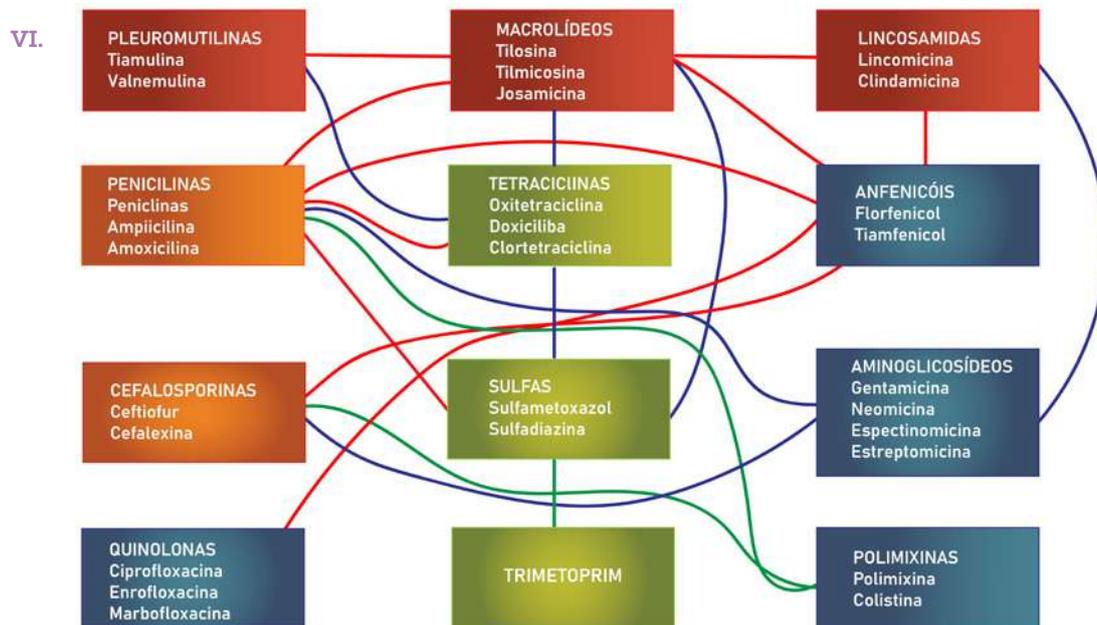
c. Condição do animal – animais doentes com quadro clínico de enfermidade bacteriana apresentam as justificativas necessárias para implementação de terapia antimicrobiana curativa; no entanto, o uso profilático, ou mesmo metafilático, é justificado em determinadas situações, como seguem:

- Imunossupressão decorrente de infecções virais específicas (PCV-2, por exemplo), ou mesmo micotoxicoses e consequente infecções bacterianas secundárias;
- Prevenção da contaminação bacteriana logo após submissão a procedimento cirúrgico;
- Condições estressantes, como transporte;
- Prevenção de surtos.

Nos casos de tratamento de infecções bacterianas mistas causada por agentes com diferentes sensibilidades aos antimicrobianos, bem como nos casos de tratamento de animais imunocomprometidos, a associação de diferentes princípios ativos pode ser necessária (**Figura 10**).

Deve-se lembrar que as associações entre antimicrobianos podem produzir um dos efeitos abaixo e o quadro seguinte apresenta de forma resumida as associações possíveis:

- I. **Sinergismo de potencialização:** potencialização da ação de cada antimicrobiano, levando à redução das concentrações inibitórias ou bactericidas mínimas, quando usados em associação;
- II. **Sinergismo de adição:** soma dos efeitos positivos de cada antimicrobiano, geralmente pela ampliação de espectros de ação.
- III. **Antagonismo:** interferência negativa nos efeitos de cada princípio ativo;
- IV. **Indiferença:** quando o uso dos ativos juntos não apresenta efeito positivo ou negativo detectável in vitro.
- V. **Via de administração:** o tratamento com antimicrobianos só será eficaz se a droga atingir o sítio da infecção em dose adequada, independente da via de administração. As vias mais utilizadas na espécie suína são:
 - **Via oral (na ração)** - utilizada em lotes de animais para prevenção, metafilaxia ou uso terapêutico
 - **Via oral (na água de bebida)** - utilizada em lotes de animais para prevenção, metafilaxia ou uso terapêutico
 - **Parenteral** - geralmente intramuscular, no tratamento terapêutico individual ou metafilático em vários animais.



↑ **Figura 10** - Principais efeitos esperados nas interações entre as classes frequentemente utilizadas em medicina veterinária

Fonte: Andrea Mickel Moreno e Maurício Dutra (2021)

A via de aplicação parenteral é a de preferência em casos de doença respiratória ou sistêmica aguda, por oferecer maior nível de absorção de forma rápida. As doses são facilmente calculadas e há a certeza de que o animal recebeu a dosagem preconizada do antimicrobiano se a aplicação foi feita corretamente. Exige maior mão de obra e imobilização do animal.

A medicação pela água de bebida é interessante para o tratamento ágil / emergencial de lotes, bem como para administração de determinadas vitaminas e eletrólitos. É bastante flexível para que se faça o ajuste da dose ou alteração do ativo, em caso de necessidade de mudança do tratamento. Toda a manipulação do ativo é feita na granja, permitindo maior agilidade, mas exigindo maior cuidado por parte do médico veterinário na manipulação dos produtos, mistura e cálculo de doses. Necessita de instalações adequadas, conhecimento sobre o consumo de água pelos animais, uso de ativos solúveis em água e cuidados para que não ocorra entupimento de encanamentos e chupetas.

A medicação via ração é muito utilizada por ser prática e possibilitar o tratamento de um elevado número de animais. A mistura do ativo geralmente ocorre nas fábricas de ração, e o lote medicado pode levar algum tempo para chegar à granja e entrar em uso, por isso, ajustes e modificações não são tão rápidos, assim como o uso em pequenas propriedades se torna pouco viável. Essa forma de uso também é bastante questionada por não garantir o acesso de todos os animais a quantidades constantes dos ativos, uma vez que animais doentes podem parar de comer (reduzindo seu acesso à medicação), ou os mais fracos podem ter menor acesso aos comedouros. Além disso, pode haver maior risco de contaminação de funcionários e do ambiente pelos antimicrobianos usados, favorecendo a seleção de resistência bacteriana.

3.9 Princípios para o uso responsável de antimicrobianos

Segundo a OIE (2019), o uso responsável e prudente dos antimicrobianos inclui a implementação de medidas práticas para a melhoria do estado de saúde e bem-estar dos animais, bem como para prevenir e reduzir a seleção, emergência e disseminação da resistência bacteriana aos antimicrobianos, tanto na população humana, quanto animal.

- Tais medidas pertinentes a todos os envolvidos na cadeia produtiva, como produtores, veterinários, técnicos em geral, funcionários, envolvem:
- Assegurar o uso racional dos agentes antimicrobianos na produção animal com o propósito de otimizar sua eficácia e segurança;
- Atender as obrigações éticas e econômicas necessárias para manter animais em bom estado de saúde;
- Prevenir ou reduzir a transferência de microrganismos resistentes, ou mesmo fatores de resistência, dentro das populações animais, do ambiente e entre populações animais e humana;
- Contribuir para a manutenção da eficácia e ação dos agentes antimicrobianos utilizados em medicina humana e animal;
- Proteger a saúde do consumidor, garantindo a segurança dos alimentos de origem animal com respeito aos resíduos de agentes antimicrobianos.

Os seguintes princípios devem ser considerados no uso racional dos antimicrobianos:

3.9.1 Geral

Identificar a real necessidade de utilização dos antimicrobianos a partir da avaliação clínica individual e do rebanho.

Não se pode assumir a utilização preventiva de antimicrobianos como uma prática comum diante de tantas evidências negativas, assim deve-se suspender a utilização preventiva, revisar as motivações que levaram a essa forma de uso, buscando identificar os casos realmente necessários para utilização; nesse contexto, a avaliação clínica diária, individual e de rebanho faz-se importante e necessária, a fim de decidir sobre a necessidade da intervenção medicamentosa.

3.9.2 Plantel reprodutivo

Nas últimas décadas, em função da facilidade de acesso, aquisição e utilização dos diferentes antimicrobianos, seja via água, ração, ou mesmo injetável, a utilização preventiva de antimicrobianos no plantel reprodutivo se tornou prática comum, seja de forma periódica, por exemplo, via ração a cada 3-4 meses, ou em alguns períodos específicos, como os dias anteriores e posteriores ao parto. Muitas vezes esse uso é feito em baixas dosagens, o que aumenta os riscos de resistência bacteriana, além do fato de ser desnecessário, na grande maioria dos casos. Em lugar do uso periódico de antimicrobianos, sem a certeza de uma real necessidade ou eficácia, o ideal é que se realizem os seguintes procedimentos:

a. Avaliação dos índices zootécnicos produtivos: índices produtivos, como percentual de perdas reprodutivas (abortos, retorno ao cio, mortalidade de matrizes, descarte), taxa de parição, percentual de nascidos totais, vivos, natimortos e mumificados, entre outros, são parâmetros importantes de mensuração da eficiência do setor. Para cada sistema de produção e índices zootécnicos específicos, devem ser definidos limites para intervenção, sem considerar a utilização de antimicrobianos como a única ferramenta.

b. Realização de urinálise de uma amostragem do plantel reprodutivo: parte significativa do uso de antimicrobianos no plantel reprodutivo é decorrente da observação de descargas vulvares. Devido às estruturas anatômicas comuns aos sistemas genital e urinário, há relação direta entre a prevalência de infecções urinárias e a ocorrência de descargas vulvares, e nem sempre é possível identificar se a descarga é de origem uterina ou da bexiga. Portanto, é recomendável que se realize periodicamente (no mínimo semestralmente), a análise de amostras de urina do plantel reprodutivo, a fim de identificar a prevalência de infecções urinárias e definir ações específicas de prevenção e controle.

As seguintes prevalências de fêmeas com sinais de infecção urinária a partir da avaliação de amostras de urina indicam a gravidade do problema no rebanho (**Figura 11**), segundo Barcellos & Sobestiansky (2007), permitindo balizar as decisões sobre a necessidade e periodicidade de possíveis intervenções medicamentosas:

Prevalência da infecção urinária	Interpretação	Periodicidade da intervenção medicamentosa
≤ 15,0%	Problema leve	Ausência de medicação preventiva, ou no máximo semestral, de acordo com a evolução da prevalência através da urinálise periódica
16,0-25,0%	Problema grave e em evolução	Medicação trimestral ou quadrimestral – corrigir fatores de risco, para reduzir a necessidade da utilização dos antimicrobianos
≥ 26,0%	Problema crônico e muito grave	Medicação bimestral – corrigir fatores de risco, para reduzir a necessidade de utilização dos antimicrobianos

↑ **Figura 11** - Medidas de controle ou prevenção de infecção urinária em fêmeas suínas

Fonte: Barcellos & Sobestiansky

c. Coleta de suabes de descargas vulvares: a coleta periódica de suabes vaginais oriundos de descargas vulvares, desde que coletados de forma asséptica (auxílio de espéculo vaginal) e encaminhados para exame laboratorial (isolamento laboratorial e antibiograma), auxilia na definição dos princípios ativos a serem utilizados nos casos de infecção de origem reprodutiva.

Ponto importante a ser considerado é a pesquisa e identificação dos fatores de risco envolvidos na ocorrência dessas infecções, como percentual de matrizes recebendo toque durante o parto, percentual de matrizes com retenção placentária, permitindo dessa forma minimizar tais fatores e, conseqüentemente, a ocorrência das descargas vulvares.



↑ **Figura 12** - Coleta de suabes de descarga vulvar de fêmeas suínas com uso de espéculo vaginal descartável estéril
Fonte: Maurício Dutra (2021)

d. Realizar necropsias de matrizes mortas: a mortalidade de matrizes tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, pelos mais diferentes motivos, induzindo a uma maior utilização de antimicrobianos, a fim de reduzir tais perdas.

Faz-se extremamente importante a realização sistemática de necropsias desses animais, bem como a identificação das principais causas de mortalidade e, sempre que possível, a coleta de material para exame laboratorial, a fim de decidir sobre a real necessidade de uma intervenção medicamentosa.

e. Avaliar matrizes e leitoas de descarte no frigorífico: avaliação periódica (mínimo de 2-3 vezes por ano) de uma amostragem representativa de matrizes e leitoas de descarte no frigorífico, com verificação de alterações em órgãos dos sistemas digestório, respiratório e geniturinário, auxilia na decisão das práticas sanitárias preventivas a essas ocorrências.

f. Definir protocolos de medicação: para cada uma das ocorrências nas quais a medicação com antimicrobianos se faz necessária, deve-se ter um protocolo específico de medicação, com definição dos princípios ativos, dosagem, via de administração, tempo de uso, necessidade ou não de associação com anti-inflamatório e/ou outro medicamento, período de carência, a fim de se obter a máxima eficiência neste procedimento.

3.9.3 Leitões lactentes / Creche / Terminação:

A realização de avaliação clínica diária, seja individual ou de todas as leitegadas, mensurando por exemplo, diversos percentuais, como de fezes diarreicas nas diferentes faixas etárias, de onfalites, de artrites, bem como de animais apresentando sintomas respiratórios, auxilia na definição de ações preventivas e curativas específicas dessas fases de produção.

Em nenhuma espécie se adota medicação preventiva com antimicrobianos nos recém-nascidos, dessa forma, também não podemos adotar esta prática nos leitões. Faz-se importante avaliar os motivos envolvidos nesse procedimento, identificar e corrigir potenciais fatores de risco, bem como revisar práticas básicas de manejo, tais como colostragem, prática de homogeneização das leitegadas, higiene no cuidado com os leitões ao nascimento, entre outras.

a. Avaliar os índices zootécnicos produtivos

- Maternidade: índices zootécnicos, como ganho de peso diário, quantidade de leitões desmamados, kg de leitegada produzida, bem como percentual de mortalidade, são parâmetros importantes de mensuração da eficiência na fase de maternidade; metas devem ser definidas para cada parâmetro, bem como limites para intervenção, sejam elas medicamentosas, ou não.
- Creche/Terminação: similar à fase de maternidade, índices zootécnicos relacionados ao desempenho (ganho de peso diário - GPD e conversão alimentar- CA) e mortalidade nas subsequentes fases de desenvolvimento dos animais são parâmetros importantes a serem monitorados de forma contínua.

b. Realizar necropsias de leitões mortos: a necropsia de animais encontrados mortos, ou mesmo a eutanásia de animais doentes em situações de elevada mortalidade, fornece informações auxiliares importantes para um diagnóstico clínico, permitindo intervenções mais assertivas, muitas vezes independentes do uso de antimicrobianos.

c. Coleta de material para exame laboratorial: coleta periódica e estratégica de materiais como fezes, tecidos, soro, fluido oral, fornece informações apuradas sobre as condições sanitárias dos animais e desafios mais comuns presentes na fase, auxiliando na definição de ações preventivas e curativas.

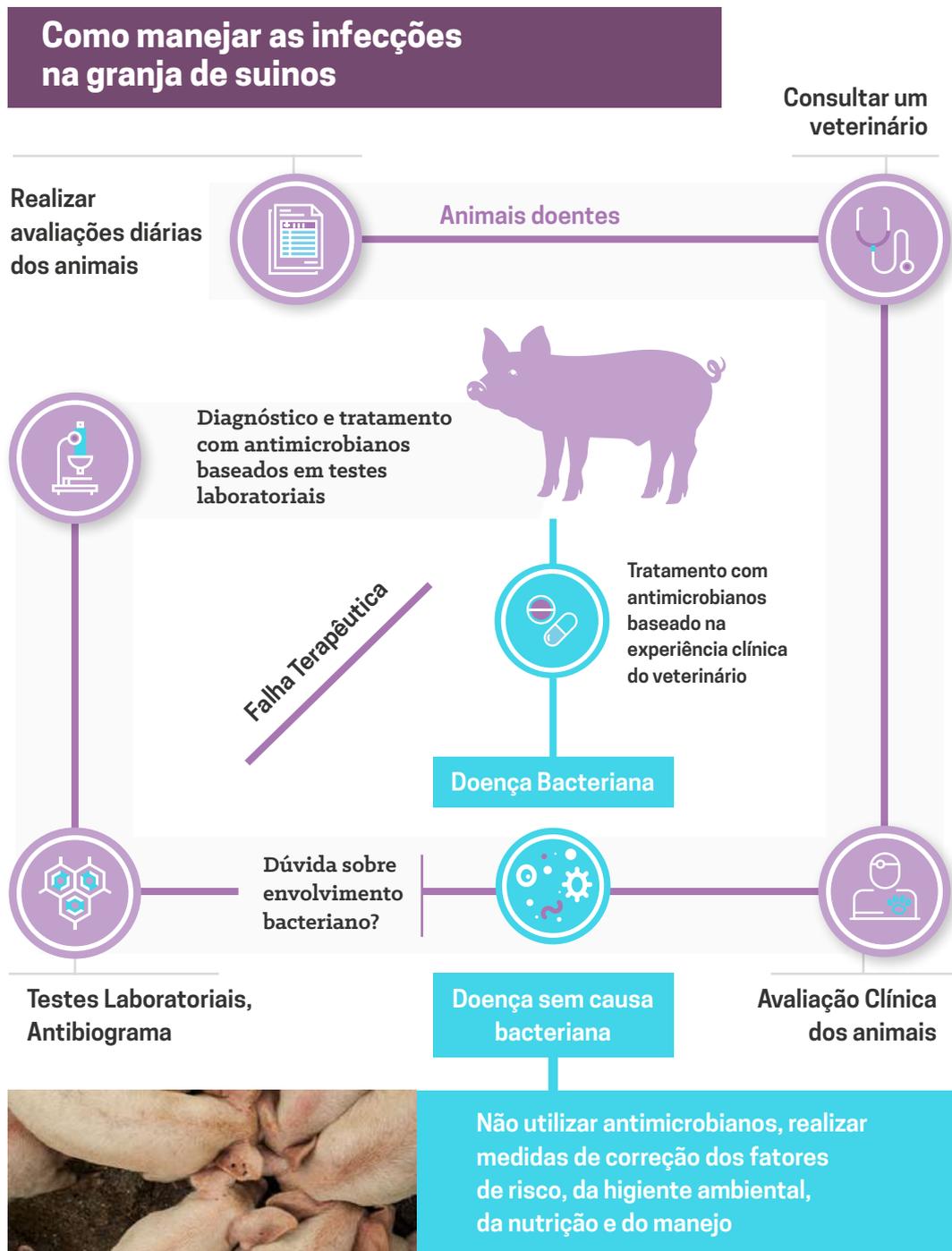
d. Avaliar animais de abate no frigorífico: avaliação periódica (mínimo 2-3 vezes por ano) de amostragem representativa de animais de abate no frigorífico, permitindo checar principalmente alterações em órgãos do respiratório, auxilia na avaliação dos programas sanitários em uso, bem como na atualização das práticas sanitárias preventivas.

e. Definir protocolos de medicação: para cada uma das ocorrências em que a medicação com antimicrobianos for necessária, deve-se ter um protocolo específico de medicação em cada setor, com definição de princípios ativos, dosagem, via de administração, tempo de uso, necessidade ou não de associação com anti-inflamatório e/ou outro medicamento, período de carência, a fim de se obter a máxima eficiência nesse procedimento.

Sistema	Aspecto	Protocolo
Problemas de ordem digestória (diarréias)	1º Cenário: tipo da diarreia (pós-desmame, presença ou não de sangue e muco, entre outras particularidades, de acordo com a fase)	Antimicrobiano (dose e frequência conforme indicação de bula) + terapia suporte (hidratação, uso de eletrólitos, acidificação da água de bebida)
	2º Cenário: quadro entérico persistente após primeiro tratamento	Antimicrobiano de classe distinta do primeiro tratamento
Problemas de ordem respiratória (tosse)	1º Cenário: quadro respiratório inicial	Antimicrobiano
	2º Cenário: quadro respiratório persistente após primeiro tratamento	Antimicrobiano de classe distinta do primeiro tratamento;
Problemas articulares/nervosos	1º Cenário: animais apresentando articulações inchadas e/ou deitados com tremor e movimentos involuntários	Antimicrobiano (dose e frequência conforme indicação de bula) + Anti-inflamatório

↑ **Figura 13** - Exemplo de sequência de medidas para controle de doenças nas fases de Creche, Crescimento e Terminação.

Fonte: Maurício Dutra (2021).



↑ **Figura 14** - Fluxograma para tomada de decisão frente à presença de animais doentes nas granjas de suínos

Fonte: Adaptado de Magnusson et. al (2019)

3.10 Principais causas nas falhas de tratamento com antimicrobianos

Falhas no tratamento com antimicrobianos podem acontecer em diferentes situações, como seguem:

- a. Seleção inapropriada do antimicrobiano, em função de diferentes motivos:
 - Falhas no diagnóstico clínico / laboratorial
 - Amostragem inadequada
 - Inatividade do antimicrobiano ou baixa distribuição no sítio de infecção
 - Resistência do patógeno
- b. Dosagem inadequada;
- c. Duração inadequada do tratamento;
- d. Natureza crônica da infecção;
- e. Infecções primárias por agentes não bacterianos, como protozoários, vírus e outros;
- f. Infecções mistas e utilização de antimicrobiano único, sem ação sobre todos os agentes envolvidos no quadro.

Independente da causa, nos casos de falha de tratamento deve-se realizar novo diagnóstico, encaminhar material para laboratório, a fim de se obter informações mais precisas e decisivas na tomada de decisão sobre qual antimicrobiano utilizar na terapia em questão.

É importante que se faça o correto diagnóstico e a correta interpretação do antibiograma, pois, quando bem-feito e bem interpretado, esse exame torna-se uma ferramenta muito importante na escolha dos antimicrobianos a ser utilizados.

O antibiograma consiste na determinação da eficácia *in vitro* de um grupo de antimicrobianos frente a uma bactéria isolada a partir da amostra clínica do animal doente.

Em geral, na área veterinária, utilizamos com maior frequência os testes de antibiograma de resultado qualitativo (difusão em disco ou Kirby-Bauer). Nesse tipo de teste, o resultado vai nos indicar se o agente bacteriano é sensível, resistente ou tem sensibilidade intermediária ao antimicrobiano, de acordo com padrões internacionais pré-estabelecidos.

Nos testes quantitativos são identificadas as concentrações do antimicrobiano que inibem (concentração inibitória mínima - CIM) ou matam a bactéria testada (concentração bactericida mínima - CBM) e, a partir dessa informação, o agente pode ser classificado como sensível, resistente ou tendo sensibilidade intermediária, mas também é possível fazer ajustes nas dosagens utilizadas, principalmente nas aplicações parenterais. Nesse caso pode-se utilizar métodos como Etest® (teste por fita dosimetrada), método de microdiluição em placa, que pode ser realizado em menor frequência pela diluição em ágar ou pela macrodiluição em tubos.

Além de oferecer resultados quantitativos, a determinação da CIM em microplacas tem a vantagem de apresentar uma grande facilidade de automação, sendo muito utilizada em hospitais humanos com sistemas automatizados em placas, que muitas vezes associam a identificação bacteriana à realização do antibiograma, agilizando o processo. Esses métodos automatizados têm tido uso crescente em hospitais veterinários, mas o custo dos insumos ainda não são atrativos para o uso em larga escala na avaliação de muitas de amostras por rebanho.

A princípio, a realização do envio de amostras para o diagnóstico laboratorial e realização de antibiograma pode parecer difícil, mas deve ser inserida no programa de monitorias e ser frequentemente realizada pelos responsáveis pela sanidade dos sistemas de produção.

Alguns cuidados devem ser tomados para que o resultado do antibiograma seja representativo e ofereça a melhor correlação possível com a situação observada em campo:

- I.** Deve-se sempre ter em mente que, sem o diagnóstico preciso, não há como ter a máxima eficácia na relação antibiograma x tratamento;
- II.** Erros na escolha dos animais representativos do quadro clínico observado ou envio de animais com quadros crônicos (refugos) ou previamente medicados (que receberam antimicrobianos) levam a falhas no diagnóstico;
- III.** Coleta e envio inadequado de amostras ao laboratório podem resultar no isolamento de agentes que não representam a causa do quadro que está sendo observado (patógenos oportunistas, contaminantes, agentes da microbiota), levando a falhas no diagnóstico;
- IV.** O exame de um único animal do lote, assim como o teste de uma única colônia bacteriana a partir da amostra clínica, em algumas situações pode levar a um resultado que não é representativo, ocasionando falhas no tratamento;
- V.** Amostras clínicas complexas, como fezes, secreções vaginais, amostras de urina, exsudatos purulentos de feridas de pele, são mais propensos a resultar no isolamento de culturas mistas, ou, mesmo que ocorra o isolamento de uma única espécie, dentro dessa população pode haver variação no padrão de resistência entre os isolados;
- VI.** Agentes que podem fazer parte da microbiota normal, como *Escherichia coli* e *Clostridium perfringens*, entre outros, mas que possuem estirpes capazes de causar doença quando têm a capacidade de produzir fímbrias e ou toxinas, exigem atenção redobrada. É importante que se faça o antibiograma a partir das estirpes com potencial de virulência confirmados;
- VII.** Falhas na realização, padronização ou validação do teste, por exemplo: meio de cultivo diferente do recomendado nos padrões internacionais, uso de discos ou de antimicrobianos malconservados, distribuição inadequada dos discos na placa;

- VIII. Erros na interpretação do teste, por exemplo: medição incorreta do diâmetro do halo de inibição, correlação da zona de inibição de discos (concentração fixa) com a concentração da droga a ser usada, falta de manuais adequados e atualizados para consulta dos pontos de corte para sensibilidade e resistência;
- IX. Falhas na escolha da droga para o antibiograma: o laboratório deve testar os antimicrobianos mais adequados aos agentes bacterianos em estudo, não indicando ativos que não possam ser usados para a espécie animal, para o quadro clínico observado ou para as características do agente (Gram-positivos, Gram-negativos, aeróbios ou anaeróbios);
- X. O veterinário deve conhecer as características de farmacocinética e farmacodinâmica dos ativos, a fim de, mesmo que *in vitro*, a ação seja comprovada, deve também saber decidir se é a melhor escolha para o quadro clínico e a via de administração pretendida;

3.11 Como saber se estou usando uma quantidade excessiva de antimicrobianos em meu rebanho?

O entendimento da quantidade de antimicrobianos utilizada constitui-se em um dos primeiros passos a serem adotados na busca pela utilização responsável desses princípios ativos, pois nos permite acompanhar a evolução dessa utilização, identificar possíveis utilizações excessivas, permitindo inclusive extrapolar seu impacto econômico, bem como identificar áreas de risco para o desenvolvimento de resistência.

Há diferentes formas de realizar essa mensuração, em função do propósito, da disponibilidade de dados, de particularidades nos diferentes países e regiões, sendo essas diferentes formas muitas vezes complementares, não havendo ainda um consenso mundial sobre uma metodologia única.

Seguem exemplos de metodologias empregadas:

a. mg / kg Biomassa ou PCU (Population Correction Unit)

No contexto mundial, a OIE tem realizado a mensuração desde 2016, visando identificar tendências na utilização dos antimicrobianos nos diferentes países. Basicamente a seguinte fórmula tem sido utilizada:

$$\frac{\text{agentes antimicrobianos reportados (mg)}}{\text{Biomassa animal (kg)}}$$

Para realização desse cálculo, um questionário padrão é disponibilizado pela OIE aos países membros, os quais devem reportar os agentes antimicrobianos utilizados no período de um ano, na produção de animais terrestres e aquáticos para fins de consumo, bem como animais de companhia, seja na forma profilática, terapêutica, ou mesmo como promotores de crescimento.

O cálculo da biomassa animal ou unidade de correção populacional (sigla PCU em inglês) se baseia em dados da própria OIE-WAHIS (World Animal Health Information System) e FAO (FAOSTAT), os quais possuem informações atualizadas do censo animal dos países membros, bem como em estimativas de peso para cada espécie.

No caso da espécie suína, utilizam-se os seguintes cálculos:

$$(\text{peso vivo} \times \text{animais abatidos}) + (\text{censo populacional} \times \text{peso matriz} \times 0,09)$$

Onde:

- **peso vivo x animais abatidos** representa a biomassa esperada de animais abatidos no país em um ano;
- **censo populacional x peso matriz x 0,09** representa a biomassa de animais retidos nas propriedades, para propósitos reprodutivos, considerando-se os seguintes aspectos:
 - peso matriz:** 240 kg de peso vivo;
 - 0,09:** porcentagem esperada de matrizes na população suína

O relatório do quinto levantamento com dados relativos ao consumo de antimicrobianos em 2017 (OIE, 2021) contou com a participação de 102 países e apresentou os seguintes resultados de uso nas diferentes espécies, nos diferentes continentes (**Figura 15**):

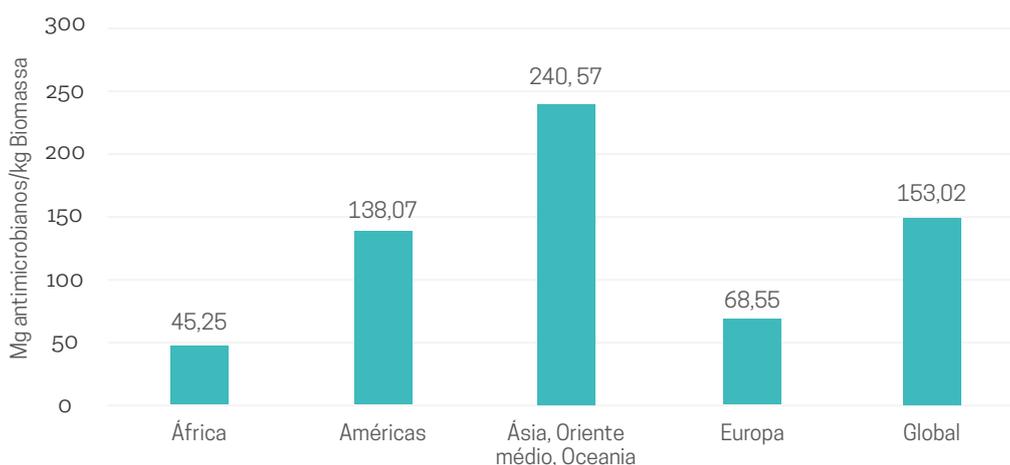


Figura 15 - Distribuição do consumo de antimicrobianos em animais em 102 países de diferentes continentes

— Fonte: OIE (2021)

b. mg / kg animal produzido

Esse método é similar ao utilizado pela OIE, o qual é bastante útil, abrangente, mas limitado no sentido de mensurar a utilização específica dos antimicrobianos nos diferentes setores da produção de suínos.

Considerando ainda a realidade brasileira e a massiva utilização preventiva de antimicrobianos, seja via água, ração, ou mesmo injetável, desenvolveu-se planilha específica para tabulação dos dados de utilização dos antimicrobianos (Figura 16).

Nesse caso específico, considerou-se a ausência de informação detalhada sobre o consumo das diferentes rações, estabelecendo-se a seguinte relação: 1,0 mg de princípio ativo / kg de peso vivo equivalente a 20 ppm de princípio ativo na ração; essa relação, ainda que aproximada, permite converter as inclusões dos antimicrobianos nas rações para mg / kg de peso vivo, bem como comparar a evolução da utilização dos antimicrobianos dentro de um mesmo sistema de produção e entre diferentes sistemas.

Outros dois seguintes parâmetros relevantes na parametrização da utilização de antimicrobianos são possíveis de serem mensurados com o uso desta planilha:

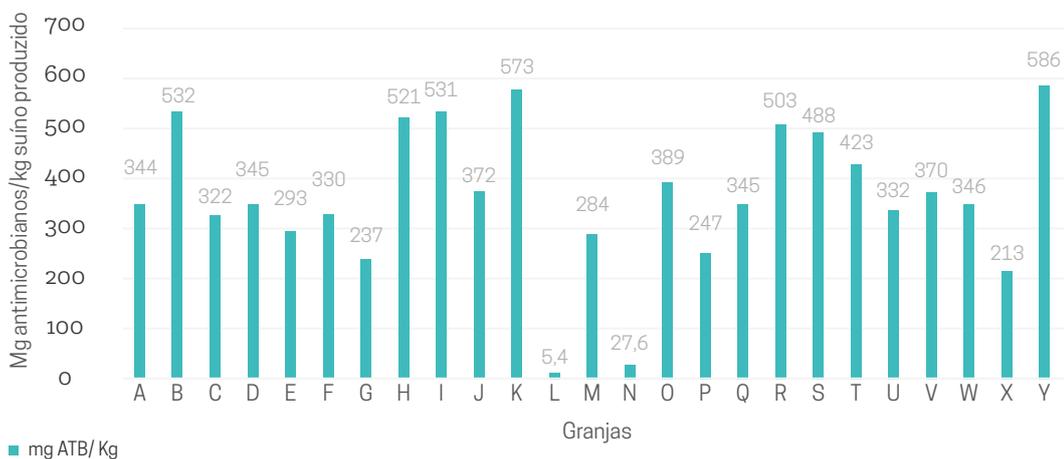
- Quantidade de princípios ativos utilizados;
- Período de vida dos animais expostos aos antimicrobianos.

↓ **Tabela 1 - Exemplo de planilha para coleta de dados sobre a utilização de antimicrobianos**

Propriedade							
Plantel (nº matrizes)							
Maternidade	Idade	Peso médio	Princípio Ativo	Dose (mg/kg)	Dose Diária	Dose Total	Dias de exposição
Leitões (preventivo)	1	1,4	Ceftiofur	5,7	9,4	55,7	7
Leitões preventivo)	2	1,5	Bacitracina (BMD)	5,0	7,5	7,5	1
Leitões (preventivo)	4	2	Bacitracina (BMD)	5	10	10	1
Total (Leitões)						83,2	9
Matrizes (preventivo)					0	0	
Matrizes (preventivo)					0	0	
Matrizes (preventivo)					0	0	
Total (matrizes)							0
	Idade	Peso médio	Princípio Ativo	Dose (mg/kg)	Dose Diária	Dose Total	Dias de exposição
Uso de antibióticos na Creche	26	5,8	Doxiciclina	10	58	406	7
	26	5,8	Colistina	10	58	406	7
	33	6,85	Doxiciclina	10	68,5	479,5	7
	33	6,85	Colistina	10	68,5	479,5	7
	47	13	Amoxicilina	15	195	2340	12
					0	0	
Total (preventivo leitões)						4111	26
	Idade	Peso médio	Princípio Ativo	Dose (mg/kg)	Dose Diária	Dose Total	Dias de exposição
Uso de antibióticos na Terminação	65	22,5	Tiamulina	6	135	1890	14
	65	22,5	Doxiciclina	10	225	3150	14
	79	38,3	Tilosina	2	76,6	1608,6	21
	100	55,7	Amoxiciclina	15	835,5	11697	14
	100	55,7	Tiamulina	6	334,2	4678,8	14
					0	0	
Total (preventivo leitões)						23024,4	49
Quantidade de ativos			7				
Dias exposto à antibióticos							84
Peso e idade média de abate	105	152					0,691
Quant. total antibiótico (mg mg antibiotico/kg de suino						27218,56	
							259,22

— Fonte: Dutra et al. (2017)

Em levantamento realizado com o uso dessa metodologia em 25 sistemas de produção de suínos do país no ano de 2017, foram observados os seguintes resultados:



↑ **Figura 16** - Utilização de antimicrobianos em mg/kg de suíno produzido em 25 granjas brasileiras avaliadas em 2017
 Fonte: Dutra (2017)

No mesmo levantamento, o período de exposição de vida dos animais aos diferentes antimicrobianos variou de 2,9% a 90,4%, tendo como média 66,3%; a quantidade média de antimicrobianos utilizada nos sistemas avaliados foi sete, variando de 2 até 11 princípios ativos.

c. Dose Diária Definida (DDD) / Frequência de Tratamento (TFDDD)

A Dose Diária Definida é a dose média assumida por kg animal, por espécie, por dia, tendo a mesma sido definida pelo EMA/ESVAC (European Medicine Agency / European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) em 2016, visando padronizar a utilização desta variável na mensuração do uso de antimicrobianos nos países membros da Comunidade Européia (EMA, 2016).

Substância	Classe	Via de administração	Ddvet (mg/Kg)
Amoxicilina	Penicilinas de amplo espectro	Oral/premix	17,0
		Parenteral	8,9
Doxiciclina	Tetraciclina	Oral/premix	11,0
		Parenteral	5,0
Tiamulina	Pleuromutilinas	Oral/premix	9,7
		Parenteral	12,0

↑ **Figura 17** - Exemplos de Dose Diária Definida (DDD) para suínos.
 Fonte: EMA/ESVAC (2016)

Calcula-se a frequência de tratamento utilizando-se a seguinte fórmula:

$$TF(DDD) = \frac{\text{quantidade de substância ativa para cada componente ativo (mg)}}{\text{animais na população} \times \text{peso individual (kg)} \times \text{DDD (mg/kg)}}$$

Os pesos dos animais também foram padronizados para as diferentes categorias e espécies; especificamente na espécie suína, os seguintes pesos são utilizados:

- **Matriz:** 220,0 kg
- **Leitão lactente:** 4,0 kg
- **Leitão na fase de Creche:** 12,0 kg
- **Cevado:** 50,0 kg

Essa metodologia tem sido adotada por diferentes países, entre eles Holanda e Canadá, buscando identificar a evolução, a tendência de utilização dos antimicrobianos, bem como a relação com resistência.

d. Dose Diária Utilizada (UDD) / Frequência de Tratamento (TFUDD)

A Dose Diária Utilizada (sigla UDD em inglês) ou tratamento unitário equivale a administração de um princípio ativo a um animal em um dia; baseado nessa premissa, a soma de todos os tratamentos unitários realizados em determinada população, em um período de observação pode ser calculada, como segue:

$$nUDD = n^{\circ} \text{animais tratados} \times n^{\circ} \text{dias de tratamento} \times n^{\circ} \text{ingredientes ativos}$$

Trata-se da metodologia atualmente em uso na Bélgica e Alemanha com suas respectivas particularidades. Essa metodologia fornece informações para o levantamento das frequências de tratamento (TFUDD) dos diferentes antimicrobianos utilizados nas diferentes categorias de cada rebanho, ou seja, matrizes, leitões lactentes, leitões em fase de Creche e Terminação, que devem ser reportadas às autoridades, sendo calculada da seguinte forma:

$$TF(UDD) = \frac{nUDD}{\text{animais na população}}$$

Especificamente na Alemanha, calcula-se a quantidade de animais na população multiplicando o plantel de matrizes por 10,25, ou seja, o número médio de leitões por leitegada nesse país.

A Frequência de Tratamento (TFUDD) indica a quantidade de doses individuais aplicadas no rebanho em determinado período de tempo, a cada seis meses no caso alemão, e permite a comparação dentro e entre sistemas de produção, categorizando os mesmos em quatro níveis de interferência (**Figura 18**).



Figura 18 - Níveis de interferência definidos, em função do resultado da Frequência de Tratamento reportada semestralmente.

Fonte: German Medicinal Products Act. (2020)

e. Dose Diária Média (ADD em inglês)

A Dose Diária Média é definida como a quantidade diária de antibiótico requerido para tratamento de um suíno padrão. Essa métrica é utilizada na Dinamarca para monitorar o número de tratamentos administrados em cada propriedade suinícola.

Para o cálculo da ADD, assumem-se os seguintes pesos médios das diferentes categorias animais. Considerando-se a concentração de cada antibiótico, bem como as dosagens definidas previamente pelo Centro de Pesquisa em Suínos da Dinamarca (SEGES), seguem exemplos de cálculo da ADD:

- **Matriz:** 200,0 kg (antimicrobianos utilizados nos leitões lactentes são incluídos na utilização das matrizes);
- **Leitão na fase de Creche:** 15,0 kg;
- **Cevado:** 50,0 kg;

Considerando-se a concentração de cada antibiótico, bem como as dosagens em mg/kg de peso vivo definidas previamente pelo Centro de Pesquisa em Suínos da Dinamarca (SEGES), seguem exemplos de cálculo da ADD:

- **Antibiótico A** (1,0 ml/15,0 kg): 100,0 ml podem tratar 100 suínos na fase de Creche, ou seja, 100 ADD;
- **Antibiótico B** (3,3 ml/50 kg): 100,0 ml podem tratar 30 suínos na fase de Terminação, ou seja, 30 ADD;

O órgão oficial dinamarquês responsável pelo controle de uso de antimicrobianos na produção animal, The Danish Veterinary and Food Administration, tem definido limites de utilização para esses ativos, penalizando os produtores com “cartão amarelo”, caso a utilização para tratamento esteja acima desses limites, sendo a mensuração realizada a cada nove meses:

- **Média diária para 100 leitões na fase de Creche:** máximo de 25 ADD;
- **Média diária para 100 leitões na fase de Terminação:** máximo de 7 ADD;
- **Média diária para 100 matrizes:** máximo 5 ADD;

A obtenção do “cartão amarelo” traz as seguintes consequências:

- Produtor será auditado e prescrições terão limitações;
- A utilização de antimicrobianos na propriedade deverá ser reduzida;
- O “cartão amarelo” será reavaliado em nove meses.

3.12 Política de uso de antimicrobianos na propriedade

Com vistas a promover o uso racional dos antimicrobianos e a consequente redução na ocorrência de resistência bacteriana, a Associação Americana de Veterinários Especialistas em Suínos (AASV, 2014) desenvolveu uma lista de princípios para o uso terapêutico dos antimicrobianos, servindo de base para definição de política de uso desses ativos nas propriedades suínas, como se evidenciam nos principais pontos descritos a seguir:

- a. Implementar estratégias preventivas como boas práticas de produção, higiene, monitoramento rotineiro do estado de saúde dos animais e práticas de imunização visando otimizar a sanidade do rebanho;
- b. Reconhecer que apesar de todos os esforços na adoção de práticas preventivas, em muitas situações faz-se necessária a prescrição de antimicrobianos de forma individual, ou mesmo para todo o rebanho.

Utilizar os seguintes passos para identificar a necessidade da utilização terapêutica dos antimicrobianos:

- I. Avaliar e quantificar a severidade e prevalência dos sinais clínicos;
- II. Estabelecer lista de diagnóstico diferencial, ou até mesmo o diagnóstico definitivo através de avaliação clínica e/ou suporte laboratorial;
- III. Investigar e identificar o papel desempenhado pelos seguintes fatores no desenvolvimento da doença:
 - **Genética:** predisposição genética, origem dos animais;
 - **Nutrição:** disponibilidade e qualidade da água, níveis de energia, proteína e micronutrientes;
 - **Ambiência:** ventilação, espaço cúbico por animal, extremos de temperatura, condições meteorológicas;
 - **Manejo:** densidade, práticas de biossegurança, isolamento e aclimatização de animais de reposição, apropriado uso de programa de limpeza e desinfecção das instalações, depopulação / repovoamento como estratégia de eliminação de agentes patogênicos, habilidade e treinamento dos funcionários;
 - **Sanidade:** status imunológico dos animais, dinâmica do rebanho e status de saúde do rebanho reprodutivo, presença e importância de infecções concomitantes, outras práticas preventivas.

- c. Considerar outras opções terapêuticas anteriormente, ou mesmo de forma conjunta, à terapia antimicrobiana;
- d. Trabalhar juntamente com os responsáveis pelos animais para utilizar antimicrobianos de forma adequada, conforme orientação;
- e. Otimizar os regimes de terapia antimicrobiana, utilizando princípios e informações farmacológicas disponíveis;
- f. Utilizar os antimicrobianos seguindo revisão cuidadosa;
- g. Seguir orientações de bula, como via de administração, dose, duração de tratamento, período de carência, ou extra bula, desde que sejam regulamentadas no país;
- h. Utilizar resultados prévios de tratamentos e experiência clínica na seleção dos antimicrobianos;
- i. Utilizar adequado suporte laboratorial para decisão na utilização dos antimicrobianos;
- j. Disponibilizar plano de tratamento para animais doentes, bem como categorias de risco;
- k. Minimizar contaminação ambiental pelos antimicrobianos;
- l. Registrar todos os tratamentos com antimicrobianos;
- m. Reavaliar periodicamente a utilização dos antimicrobianos.



↑ **Figura 19** - Passos para implementação de uma correta política de uso de antimicrobianos na propriedade.

Fonte: Adaptado de Magnusson et al. (2019)

3.13 Aditivos alternativos aos antimicrobianos (terapias não antimicrobianas)

Diferentes abordagens nutricionais auxiliam na promoção da saúde intestinal, maior efetividade do sistema imunológico, menor excreção de agentes patogênicos, minimizando dessa forma a dependência da utilização dos antimicrobianos. Seguem algumas das abordagens:

3.13.1 Uso de Eubióticos:

Eubióticos são aditivos promotores do ótimo balanço da microflora no trato gastrointestinal, resultando em melhora no status sanitário e desempenho dos animais, substituindo dessa forma antimicrobianos promotores de crescimento. As quatro seguintes categorias têm sido amplamente utilizadas com esse propósito:

a. “Blend” de ácidos orgânicos: diferentes ácidos orgânicos apresentam diferentes capacidades de acidificação e diferenças em suas respectivas atividades antimicrobiana, dependendo também de sua concentração na dieta ou água de bebida.

Específicos “blends” tem sido utilizado nas seguintes situações:

- Modular flora intestinal do plantel reprodutivo, reduzindo excreção de agentes patogênicos pelas matrizes e conseqüente contaminação dos leitões;
- Minimizar ocorrência de infecções geniturinárias em matrizes;
Melhorar desempenho (GPD, CA) de animais de Creche / Terminação, minimizando ocorrência de problemas entéricos;
- Controle / prevenção das infecções por enterobactérias (*Salmonella spp.*, *E. coli*, *Clostridium perfringens*)

Ácidos	Fungos	Leveduras	Bactérias Gram -	Bactérias Gram +
Fórmico	+	++	+++	+
Propiônico	+++	+	+	+
Acético	0	0	+++	+
Lático	0	0	++	0
Sórbico	+++	++	+++	++
Fosfórico	+	+	+	0
Cítrico	0	0	+	0
Benzóico	+	++	+++	+
Fumárico	0	0	+	0

↑ **Figura 20** - Ação dos ácidos orgânicos sobre fungos e bactérias.

Fonte: Dutra et al. (2020)

b. Probióticos: microrganismos viáveis utilizados como aditivos alimentares capazes de colonizar e modular a microbiota intestinal sem causar danos ao epitélio intestinal.

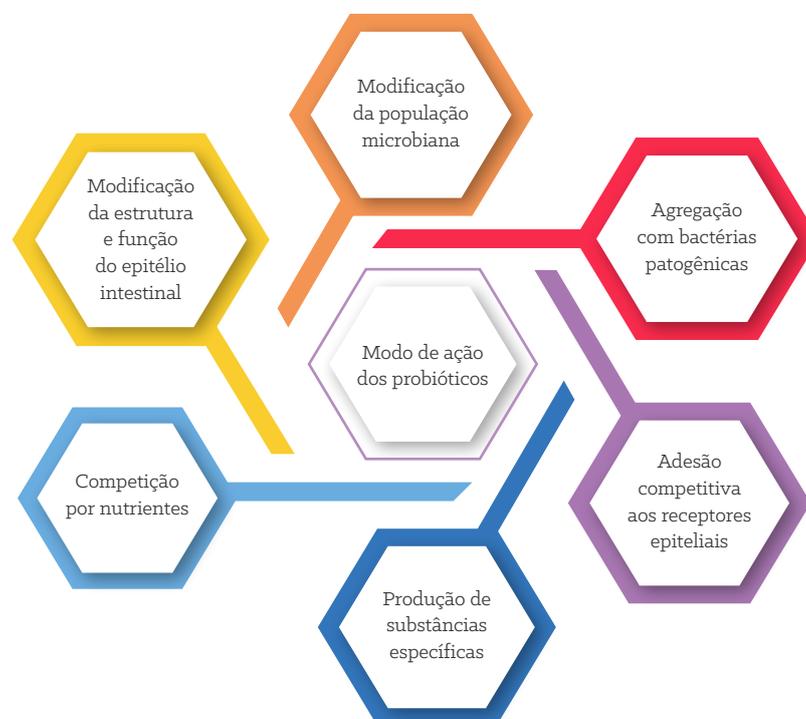
→ Principais ações dos probióticos:

Probióticos variam quanto à composição, sendo as bactérias dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Enterococcus* aquelas de maior importância para leitões lactentes, bem como no período pós-desmame, enquanto *Bacillus subtilis* apresenta os resultados mais efetivos na colonização intestinal dos animais nas fases subsequentes.

A concentração desses microrganismos também varia substancialmente, sendo necessário dose mínima aproximada de 3 bilhões de microrganismos viáveis para colonizar os intestinos de forma apropriada.

→ Principais indicações de uso de probióticos:

- I. Dietas reprodutivas (4 semanas antes do parto / ração lactação):** minimizar excreção de bactérias patogênicas pelas matrizes;
- II. Uso oral para leitões recém-nascidos e em dietas de Creche:** minimizar problemas entéricos com cepas toxigênicas de *E. coli* e outras enterobactérias;
- III. Dietas de Terminação:** prevenir colonização intestinal por cepas de *Clostridium* spp. e consequente ocorrência de torção de mesentério.



↑ **Figura 21** - Modos de ação dos probióticos.

Fonte: Dutra et al. (2020)

c. Prebióticos: oligossacarídeos não digestíveis com capacidade de manipular composição e atividade microbiana intestinal, modular resposta imune, além de promover a adsorção de algumas micotoxinas, sendo as leveduras e seus componentes os principais representantes desta categoria.

→ Principais aplicações de prebióticos:

- I. **Dietas reprodutivas e de Creche:** adsorção de micotoxinas;
- II. **Dietas de Terminação:** minimizar ocorrência de torção do mesentério;

d. Óleos essenciais: princípios ativos presentes em algumas plantas, como por exemplo timol, carvacrol, eugenol, apresentando comprovada ação antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória (imunoestimulante), regulador da função gastrointestinal e/ou palatabilizante.

→ Principais ações de prebióticos:

- I. **Dietas reprodutivas:** aumentar consumo de ração;
- II. **Dietas de Creche / Terminação:** minimizar problemas entéricos, além de agir como promotor de crescimento substituindo antimicrobianos.

3.13.2 Nutracêuticos:

São substâncias incorporadas à alimentação dos animais, que possuem ação nutricional e terapêuticas (como o próprio nome indica). Essas substâncias possuem ações, por exemplo, anti-inflamatórias, adstringentes e inibidores de crescimento de microrganismos. O conceito definiu uma nova classe de alimentos que são capazes de proporcionar benefícios à saúde dos animais, incluindo prevenção ou tratamento de doenças.

Muitos dos materiais apresentados anteriormente possuem também essa ação, mas, além desses, há uma classe de nutracêuticos que deve ser avaliada, aquela que teve sua composição modificada através da concentração de alguns elementos, tanto por purificação, quanto pela modificação dos nutrientes de animais e plantas, que proporcionaram a produção de alimentos ricos em determinadas substâncias, como paredes celulares purificadas, betaglucanos, plasma desidratado, leite em pó, entre outros.

3.13.3 Minerais:

Alguns minerais utilizados em doses acima da necessidade nutricional dos animais, em determinadas fases da produção, promovem melhora significativa no desempenho zootécnico dos animais, bem como redução no quadro clínico, como é o caso das 2.500 ppm de óxido de zinco nas primeiras duas semanas pós-desmame e a redução no quadro entérico, porém o uso continuado em dosagens elevadas pode levar ao quadro de toxicidade hepática.

Da mesma forma, o sulfato de cobre em doses de até 250 ppm tem sido incluído nas dietas, em função do seu efeito promotor de crescimento, porém essa utilização tanto do cobre, quanto do zinco, tem sido reavaliada, em função da contaminação ambiental gerada por esses elementos no dejetos dos animais e, conseqüentemente nos solos e lençóis freáticos.

3.14 Conclusões e perspectivas futuras

A implementação do uso responsável e racional de antimicrobianos só será possível à medida que tomarmos consciência de sua importância e reconhecermos que estamos fazendo uso excessivo ou incorreto em algumas situações. Nesse ponto o diálogo constante entre os produtores, veterinários e outros profissionais da cadeia produtiva, assim como a educação continuada de todos os atores da área, são imprescindíveis.

A partir desse primeiro passo poderemos dar início ao processo de redução no uso e de readequação em nossas práticas de produção, de forma a oferecer as melhores condições de saúde e bem-estar animal, um diagnóstico adequado das doenças e programas preventivos baseados em vacinação e biossegurança.



↑ **Figura 22** - Principais passos para alcançarmos o uso responsável de antimicrobianos em suinocultura no país
Fonte: Adaptado de Magnusson et al. (2019)

Tendo em vista os ótimos resultados produtivos que foram observados em alguns sistemas de produção nacionais, com baixo uso ou após significativa redução no uso de antimicrobianos, como descrito por Dutra et al. (2021), é possível acreditar que a partir da implementação de boas práticas de manejo e programas de biossegurança podemos obter bons resultados com menor uso de antimicrobianos em condições brasileiras. Cabe a todos os envolvidos na cadeia produtiva dar início a esse processo e diminuir os impactos da agroindústria na saúde humana e na saúde do meio ambiente.

3.15 Referências bibliográficas

AMERICAN ASSOCIATION OF SWINE VETERINARIANS (AASV). Basic Guidelines of Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials in Pork Production. Local, 2014.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PROTEÍNA ANIMAL (ABPA) (2021). Relatório Anual 2021. Disponível em <<https://abpa-br.org/noticias/>>.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CRIADORES DE SUÍNOS (ABCS). Produção de suínos: teoria e prática. Coordenação editorial Associação Brasileira de Criadores de Suínos; Coordenação Técnica da Integral Solução em Produção Animal. Brasília, DF, 2014, 908 p.

BARTON, M. D. Impact of antibiotic use in the swine industry. *Current Opinion in Microbiology*, 19(1), 9–15, 2014.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Legislação Alimentação Animal, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/legislacao-alimentacao-animal>>. Acesso em 30 dez. 2020.

COLLIGNON; P. et al. World health organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: a critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. *Clinical Infectious Diseases*, 49(1), 132–141. Disponível em <https://doi.org/10.1086/599374>. Acesso em: dia mês (três primeiras letras ponto, exceto maio) 2009.

DUTRA, M. Uso de Antimicrobianos em Suinocultura no Brasil: análise crítica e Impacto sobre marcadores epidemiológicos de resistência. Tese (Doutorado em Ciências). USP, 2017.

DUTRA, M. C., Barcellos, D. E. S. N. de, Moreno, A. M. Uso Racional de Antimicrobianos na Produção de Suínos – In: Suinocultura: Uma saúde e um bem-estar. Secretaria de Inovação, Desenvolvimento Rural e Irrigação. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. – Brasília: AECS, P 158-170, 2020.

___ et al. Antimicrobial use in brazilian swine herds: Assessment of use and reduction examples. *Microorganisms*, 9(4). Disponível em < <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040881>>. Acesso em: dia mês 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Defined daily doses for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet). European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. London, 2016.

GÓCHEZ, D. et al. OIE Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals: Methods Used. *Frontiers in Veterinary Service*, 6(317), 1-9, 2019.

HOLMES, A. H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, 387(10014), 176–187, 2016. Disponível em <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)>.

KARRIKER, L. A.. Drug Pharmacology, Therapy and Prophylaxys, In: ZIMMERMAN, J. J. et al. Diseases of Swine, 11th ed., Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2019. p. 158-170.

LANDERS, T. F.. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. Public Health Reports, 127(1), 4–22, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/003335491212700103>>.

MAGNUSSON, U.. Prudent and efficient use of antimicrobials in pigs and poultry. FAO Animal Production and Health Manual 23. Rome: FAO, 2019. Disponível em <https://doi.org/10.4060/ca6729en>.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). . Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana (Lista OMS de AIC). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 5th Revision, 5, 41, 2005. Disponível em <<https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2017es.pdf?ua=1>>.

OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES (OIE, World Organisation for Animal Health. OIE Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals. 4th Report. Paris, 2020.

RESPONSIBLE USE OF MEDICINES IN AGRICULTURE ALLIANCE (RUMA). Position Paper on Antibiotic and Antibiotic Use in Livestock, 2014.

SCHROEDER, R. A legislação brasileira para uso de antimicrobianos via ração e segurança alimentar. Anais. Simpósio UFRGS sobre Manejo, Reprodução e Sanidade Suína, p. 117-128, 2016.

SEGES, Guidelines on Good Antibiotic Practice. Copenhagen: SEGES, 2013.

SILVA, K. C., KNOBL, T., & MORENO, A. M. Antimicrobial resistance in veterinary medicine: mechanisms and bacterial agents with the greatest impact on human health. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, 50(3), 171–183, 2013.

SOBESTIANSKY, J., BARCELLOS, D. Doenças dos suínos. 2. ed. Ed. do Autor, 2012.

SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., BERNARDI, M. M. Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária [S.I: s.n.], 2017.

VAN RENNINGS, L. et al. Cross-Sectional Study on Antibiotic Usage in Pigs in Germany. PLoS ONE, 10(3), 2015.



04

Importância do bem-estar na promoção da saúde animal, prevenção de doenças e uso racional de antimicrobianos

Autores: **ROCHA, L.M.; DIAS, C.P.; RIBAS, J.C.R.; LUDTKE, C.B.**

Contato: luiene.moura@gmail.com

O bem-estar dos animais é um assunto cada vez mais recorrente entre produtores, indústrias, redes de varejo e consumidores, devido ao reconhecimento quanto a sua conexão aos aspectos de saúde, sustentabilidade, ética na produção e segurança dos alimentos.

Nos últimos anos, o termo *One Health* vem ganhando um espaço cada vez maior dentro das discussões científicas que tratam de questões ligadas à saúde e epidemiologia. O termo que em português é conhecido como *Saúde Única* e trata da integração entre a saúde humana, saúde animal, meio ambiente, além da adoção de medidas para prevenção e controle de doenças. Um dos maiores desafios de saúde pública no Brasil e no mundo é a resistência antimicrobiana, causada pelo uso indiscriminado de moléculas tanto na esfera de tratamento animal quanto humano. No que tange à produção animal, esse uso tem impacto significativo no surgimento de novas bactérias resistentes e patogênicas para animais e humanos. A adoção de estratégias para utilização de forma efetiva deve levar em conta: quando necessário, o quanto for necessário, respeitando-se a finalidade adequada e as carências, que são aspectos decisivos para promoção da saúde única.

Arelado ao desafio da adoção de medidas para uso racional dos antimicrobianos está a adoção de práticas que promovam o bem-estar animal dentro dos sistemas de produção. O bem-estar animal é definido como um conceito multidimensional, que inclui saúde física e mental, bem como estados afetivos, ausência de fome prolongada e doenças, e liberdade para realizar comportamentos motivados. Quando um desses elementos não está em harmonia com o meio, os animais estão sujeitos ao estresse e o organismo busca restaurar o equilíbrio (*homeostase*) por meio de uma série de respostas fisiológicas e comportamentais. Na busca de restabelecer sua *homeostase*, o organismo desvia a energia de manutenção do equilíbrio fisiológico e reduz as funções de defesa imunológica para a compensação do estresse, aumentando assim o risco de os animais contraírem doenças infecciosas.

Desse modo, é indiscutível, que o uso prudente de antibióticos e boas práticas de bem-estar estão interligadas, e são imprescindíveis para a sustentabilidade do sistema de produção animal. A monitoria das boas práticas e do bem-estar animal nas diferentes fases de produção representa uma alternativa promissora para atender às demandas de melhorias nas condições de produção animal, que possuem impacto direto na saúde do rebanho e, como consequência, levam a um uso racional dos antimicrobianos.

Este capítulo tem como objetivo abordar a importância do bem-estar na promoção da saúde animal, na prevenção de doenças e no uso racional de antimicrobianos. Além disso, iremos exemplificar a implementação de monitorias de bem-estar animal nas rotinas de criação e manejo dos suínos, seguindo as recomendações da nova Instrução Normativa Nº 113¹.

4.1 Importância do bem-estar na suinocultura moderna

O bem-estar dos animais é um assunto de grande interesse para o público, principalmente no Brasil². Nesse sentido, é importante compreendermos que esse **é um tema considerado complexo e multifacetado, que envolve dimensões científicas, éticas, econômicas, culturais, sociais, religiosas e políticas**³. Embora muitos consumidores não conheçam a definição exata do conceito de bem-estar animal, eles reconhecem sua importância para a sustentabilidade do sistema de produção e sua relação direta com saúde animal e segurança alimentar.

Resultados de um estudo sobre a percepção do consumidor sobre o bem-estar animal na América Latina, realizado pelo World Animal Protection em 2016, demonstraram que 56% dos brasileiros entrevistados se preocupam com a forma com que os animais são abatidos e 74% acreditam que sistemas com bons padrões de bem-estar produzem animais mais saudáveis e produtos de melhor qualidade⁴.

A produção de proteína animal está sob crescente pressão para se tornar mais eficiente e mais sustentável. A busca desenfreada pelo aumento da produtividade vem causando um declínio das condições de bem-estar nos sistemas de produção e a aparição de enfermidades⁵. Do mesmo modo, há um aumento expressivo da preocupação pública com os padrões de bem-estar e saúde animal, bem como o uso generalizado de antimicrobianos. Isso nos coloca diante dos dois maiores desafios da produção atual, um aumento da eficiência produtiva, aliada ao uso racional de antimicrobianos⁶.

Devido ao modelo de produção intensiva, os suínos são constantemente expostos a diferentes tipos de agentes estressores ao longo de suas vidas. Nas diferentes fases de produção, o fornecimento inadequado de alimentos ou água, estresse térmico causado por temperaturas ambientais extremas,

1. BRASIL, 2020.

2. YUNES, M.C. et al., 2017.

3. BAVVEL, A.C.D., Cross, N., 2010.

4. WAP, 2016.

5. WEBSTER, J. 2005.

6. OIE, 2014; O'Neill, J. 2015.

baías com altas densidades, ausência de enriquecimento ambiental e constantes interações com os seres-humanos (durante manejos de rotina) são os agentes comuns, cuja ação é subestimada. A exposição constante a esses agentes desequilibra a *homeostase* e ativa respostas adaptativas com o objetivo de restaurar o equilíbrio interno⁷.

Na busca incessante de restaurar a *homeostase*, as respostas adaptativas, por sua vez, desencadeiam um aumento na síntese e liberação de glicocorticoides (como cortisol, cortisona e corticosterona) na corrente sanguínea. Essa liberação tem como efeito uma redução da eficiência da resposta imunológica, com impactos importantes no trato respiratório e digestório. O hormônio liberador de corticotropina, ativado durante o estresse agudo, por exemplo, tem um impacto importante no trânsito do intestino delgado, podendo levar a episódios de diarreia⁸.

Doenças respiratórias e desordens gastrintestinais representam um grande problema econômico para a suinocultura intensiva e têm impacto significativo na saúde e bem-estar dos animais. Essas doenças afetam drasticamente a lucratividade, devido a um baixo ganho de peso diário e eficiência alimentar reduzida durante a fase de convalescença. Além disso, existem perdas financeiras resultantes da mortalidade, dos custos com veterinários e tratamentos com antimicrobianos.

Diante desse exposto, fica evidente que boas práticas de bem-estar animal são intrínsecas a saúde animal. Melhorar o bem-estar dos animais é cada vez mais reconhecido como uma das principais intervenções para alcançar o controle de doença zoonóticas⁹. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, 75% das novas doenças que afetam humanos foram originadas de animais ou produtos de origem animal¹⁰. Além disso, com a proximidade entre pessoas e animais dentro dos sistemas de produção, a transmissão de doenças se torna cada vez mais comum, e a necessidade de aplicar o conceito de saúde única de forma efetiva só aumenta.

O conceito de *saúde única*, atualizado em dezembro de 2021, reconhece que a saúde dos humanos, animais domésticos e selvagens, plantas e o meio-ambiente (incluindo ecossistemas) são interdependentes e estão intimamente ligados. O conceito engloba vários setores, disciplinas e comunidades em diferentes níveis da sociedade. Além disso, ele realça a importância do trabalho colaborativo para a promoção do bem-estar, o enfrentamento das ameaças à saúde e aos ecossistemas, bem como a necessidade do esforço coletivo para a produção de alimentos seguros e nutritivos provenientes de sistemas sustentáveis¹¹.

7. WARRISS, P.D., 2003; ROSTAGNO, M.H., 2009.

8. TACHÉ, Y., BONAIZ, B.L., 2007; BONAIZ, B.L. e BERNESTEIN, C.N., 2013.

9. SINGER, R.S. et al. 2007.

10. UNEP, 2020.

11. OHHLEP, 2021.

Outro grande desafio em pauta nas discussões sobre saúde pública é o fenômeno da resistência antimicrobiana, causada entre outros motivos pelo uso excessivo de antimicrobianos na medicina humana e na produção animal. A resistência antimicrobiana é uma ameaça crescente para a saúde e bem-estar, tanto humana quanto animal¹². Um uso prudente é vital para manter a eficácia dos antimicrobianos no combate a doenças bacterianas em animais e humanos (FVE, 2016). Sendo assim, é imprescindível colocar ênfase em medidas preventivas para manter os animais saudáveis, ao invés de investir apenas em métodos curativos.

A redução do uso de antimicrobianos na produção animal pode representar uma maior segurança dos alimentos e gerar retorno produtivo ao suinocultor, conseqüentemente afetando o bem-estar das pessoas e reduzindo o impacto ambiental da produção. Embora uma produção suinícola eficiente com um uso reduzido de antimicrobianos possa parecer algo inviável, estudos recentes demonstraram que com a adoção de alternativas ao uso de antimicrobianos e manejos que respeitem o bem-estar animal é possível reduzir a utilização de antimicrobianos na produção animal, bem como melhorar a eficiência produtiva (Isomura et al., 2018; Stygar et al. 2020; Mazza et al., 2021). Países como a Suécia, por exemplo, introduziram políticas de bem-estar animal mais rigorosas enfatizando a melhoria dos ambientes para os animais e de boas práticas de manejo que resultaram em uma diminuição significativa do uso de antimicrobianos comparado a outros países da Europa (Grundin et al., 2020).

Para alcançar tal objetivo, é necessário entender a interconexão e a aplicabilidade dos quatro elementos essenciais do uso prudente e eficaz de antibióticos na suinocultura: **1)** capacitação dos profissionais envolvidos no processo; **2)** programas de vacinação; **3)** programas de biosseguridade e **4)** Bem-estar animal (**Figura 1**).



↑ **Figura 1.** Interconexão dos elementos essenciais do uso prudente de antibióticos.

Fonte: Adaptado de MAGNUSSON, (2019).

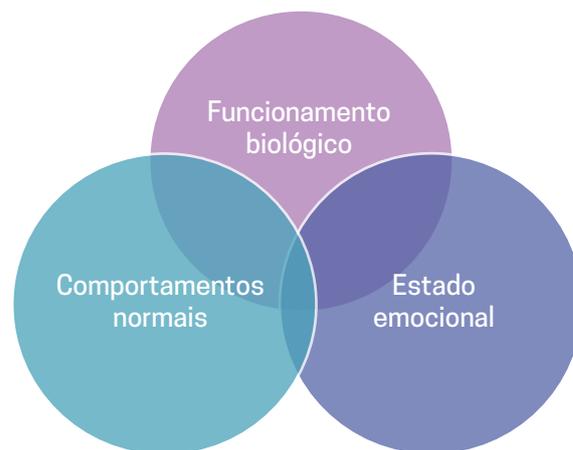
12. FVE, 2016.

4.2 Bem-estar animal e estresse

A ciência do bem-estar animal se desenvolveu em resposta às preocupações sobre como as ações dos seres humanos afetam diretamente a “qualidade de vida” dos animais¹³. Em 1964, a jornalista inglesa Ruth Harrison descreveu em seu livro *Animal Machines* os sistemas de confinamento intensivo da época.

A indignação da população inglesa com as informações contidas nesse livro pressionou o governo britânico a nomear um comitê, chamado Comitê Brambell, para investigar as condições nas quais os animais eram tratados. Em 1965, o relatório Brambell foi publicado e pela primeira vez usou-se o termo bem-estar¹⁴. O comitê também enfatizou que as respostas de algumas questões só poderiam ser alcançadas por meio de abordagens científicas. Desde então, inúmeras definições para bem-estar animal foram desenvolvidas, a maioria delas baseadas nas três abordagens da biologia animal proposta por Duncan e Fraser¹⁵:

- I. funcionamento biológico normal do animal, que, entre outras coisas, significa garantir que esteja livre de doenças, ferimentos, bem nutrido e com bom desempenho reprodutivo;
- II. capacidade de expressar certos comportamentos normais, onde o nível de bem-estar dos animais depende das oportunidades que estes possuem para expressar comportamentos naturais e estarem em ambientes o mais próximo possível do seu natural; e
- III. estado emocional dos animais; esse conceito se refere ao estado mental dos animais, dando importância às experiências subjetivas, como medo, sofrimento ou prazer¹⁶.



↑ **Figura 2.** Abordagens de bem-estar animal.

Fonte: Adaptado de APPLEBY, M.C., 1999; FRASER, D. et al., 1997.

13. FRASER, D., 2018.

14. BRAMBELL, F.W.R., 1965.

15. DUNCAN, I.J.H., FRASER, D., 1997.

16. FRASER, D., 2008.

Diante dessas abordagens, é um consenso que bem-estar é um conceito multidimensional, que inclui saúde física e mental, bem como aspectos do conforto físico, necessidades biológicas, estados afetivos, ausência de fome prolongada e doenças, além de liberdade para realizar comportamentos motivados.

No entanto, é impossível falar de bem-estar animal, sem falar sobre estresse, que representa uma das maiores ameaças à manutenção de um bom bem-estar. O conceito de estresse foi desenvolvido no século 20 pelo trabalho pioneiro de Walter Cannon¹⁷ e Hans Selye¹⁸ e é usado para explicar a falha do animal em lidar com uma determinada situação¹⁹.

O estresse é uma resposta do organismo na busca de restaurar sua *homeostase* ao perceber a presença de um agente estressor. Essa resposta envolve uma série de mecanismos fisiológicos e reações comportamentais mediados pelo sistema nervoso autônomo e o eixo hipotálamo-hipófise via síntese e liberação de hormônios, neurotransmissores e neuropeptídeos²⁰. Ao mesmo tempo que o estresse é uma resposta adaptativa, que permite a sobrevivência e manutenção do animal, quando em níveis excessivos essa mesma resposta pode ser prejudicial ao indivíduo. Quando ocorre uma incapacidade em recobrar a homeostase, o indivíduo passa a sofrer de efeitos deletérios sobre a fisiologia, acarretando prejuízos imediatos, como alteração de parâmetros respiratórios e comportamentais, bem como prejuízos de longo prazo, como imunossupressão, redução das taxas reprodutivas e de crescimento, ou mesmo, quando ocorre uma falha extrema nesse processo, culminando no óbito do indivíduo.

Sendo assim, o estresse é considerado um dos principais desencadeadores de enfermidades dos sistemas de produção e está diretamente relacionado a uma maior necessidade de uso de medicamentos. Isso ocorre porque toda vez que o estresse está presente, o organismo mobiliza seus estoques de energia, resultando em consequências adversas ao bem-estar animal e interferindo diretamente no metabolismo, no desempenho e comportamento²¹, bem como no conforto, eficiência reprodutiva²² e saúde dos animais²³. Por isso, é fundamental o entendimento do conceito e a aplicabilidade de estresse positivo para adaptação e sobrevivência, *versus* o estresse cumulativo e prejudicial, que ocorre comumente em ambientes pobres de criação de animais, sem enriquecimento ambiental, com excesso de lotação e ausência de parâmetros ambientais e de qualidade alimentar adequados.

17. CANNON, W.B., 1914.

18. SELYE, H. 1936.

19. BROOM, D.M., 2010.

20. CANNON, W.B. 1929; MORMÉDE P. et al., 2007.

21. BROOM, D.M., JOHNSON, K.G., 2000.

22. VON BOREL, E. et al., 2007.

23. BROOM, D.M., 2006.

4.3 Avaliação do bem-estar animal

Nas últimas décadas, há uma demanda crescente por parte dos consumidores de proteína de origem animal pela transparência das informações ligadas à segurança alimentar, bem-estar e uso de antimicrobianos ao longo da cadeia de produção. Em resposta a essa demanda, a busca por sistemas de monitorias – que permitam assegurar o respeito às boas práticas de produção e o uso prudente de antimicrobianos ao longo das diferentes etapas de produção – tem aumentado significativamente e deve se tornar uma prioridade para a indústria suinícola mundial nos próximos anos.

No Brasil, a crescente preocupação com o bem-estar animal impulsionou o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) a elaborar a Instrução Normativa Nº 113 de 2020, que define boas práticas de manejo nas granjas de suínos de criação comercial. A normativa Nº 113 é considerada um marco histórico na suinocultura brasileira, pois fornece ao setor uma ferramenta de caráter legislativo e norteia a promoção do bem-estar animal e propõe parâmetros bem fundamentados para a implementação de monitorias rotineiras.

De modo geral, a monitoria de bem-estar pode ser realizada periodicamente e por meio do uso de protocolos que incluam padrões bem definidos e indicadores quantitativos e qualitativos. No entanto, para que as ferramentas de monitoria nos permitam avaliar com precisão as condições de bem-estar, é imprescindível que os indicadores incluídos no protocolo sejam cientificamente validados, padronizados, confiáveis, com boa repetibilidade e de fácil aplicação a campo²⁴.

No entanto, o primeiro passo para começar a adoção de um sistema de monitoria é o conhecimento básico dos principais fatores que afetam a qualidade de vida desses animais. O conceito das cinco liberdades e suas disposições²⁵, bem como os cinco domínios²⁶ (**Tabela 1**), são os principais documentos que norteiam as boas práticas de produção e as legislações relativas ao assunto no mundo.

O conceito das cinco liberdades foi o primeiro documento a estabelecer padrões mínimos para assegurar o bem-estar dos animais e estabelecer as devidas disposições para o respeito de cada liberdade²⁷. É um marco histórico para o sistema, porém hoje entende-se que o conceito dos cinco domínios é mais aplicado e atualizado para a realidade produtiva. Uma vez que possuir condições adequadas dentro de cada domínio é uma abordagem mais integrada e plausível na realidade do que chamamos de “uma vida que vale a pena ser vivida”.

Os cinco domínios são mais específicos e capazes de capturar as nuances que rodeiam as avaliações do bem-estar animal no sistema de produção. A abordagem tem como base quatro domínios físicos/funcionais: **1) Nutrição; 2) Meio Ambiente; 3) Saúde; 4) Interações Comportamentais**, e um

24. KNIERIM, U., WINCKLER, C., 2009.

25. FARM ANIMAL WELFARE COUNCIL (FAWC), 1993.

26. MELLOR, D.J., REID, C.S.W., 1994; Mellor, D.J. 2016; MELLOR, D.J. et al., 2020.

27. FARM ANIMAL WELFARE COUNCIL (FAWC), 1979.

domínio relacionado ao estado afetivo dos animais; 5)Mental²⁸. Além disso, o documento propõe disposições positivas e negativas para cada um dos domínios, o que auxilia na tomada de decisão ao implantar boas práticas nas granjas. Ao olharmos os domínios, observa-se que são aspectos práticos a serem avaliados no dia a dia da produção, trazendo uma reflexão sobre a aptidão dos manejadores na aplicação das boas práticas de manejo. É a avaliação do “básico sendo bem feito”.

↓ **Tabela 1.** Conceito dos cinco domínios com seus desdobramentos

Componentes físicos							
1: Nutrição		2: Ambiente		3: Saúde		4: Comportamento	
Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Acesso restrito à água	Água potável disponível/quantidades adequadas	Presenças de altas taxas de NH ₃ , CO ₂ , poeira	Ar fresco e sem contaminantes	Presença de lesões e doenças (crônicas e agudas)	Boa condição de saúde e bom funcionamento do organismo	Ambientes pobres, sem enriquecimento	Presença de enriquecimento ambiental funcional
Restrição alimentar excessiva	Alimento disponível em quantidades adequadas	Temperaturas inadequadas	Temperaturas adequadas	Obesidade, edema ou caquexia	Escore corporal adequado a idade e categoria	Ambientes que impossibilitam a expressão do comportamento natural	Ambientes que permitam expressão do comportamento natural
Nutrição inadequada	Alimentação balanceada	Alojamentos desconfortáveis	Alojamentos adequados	Comprometimento funcional (amputação dos membros, problemas cardíacos, vasculares, renais, neurais, etc.)	Boas condições de saúde e capacidade funcional	Interações homem-animal negativas	Interações homem-animal positivas
Estados afetivos							
5: Estado mental							
Experiências Negativas				Experiências Positivas			
Fome	Dor	Medo	Ansiedade	Saciedade	Brincadeiras divertidas	Satisfação sexual	Recompensa maternal
Sede	Fraqueza	Frustração	Isolamento social	Relaxamento	Recompensas	Sociabilidade afetiva	Animais calmos

Fonte: Adaptado de MELLOR, D.J., BEAUSOLEIL, N.J. 2015; MELLOR, D.J., 2016; MELLOR, D.J. et al., 2020.

28. MELLOR, D.J., BEAUSOLEIL, N.J., 2015; MELLOR, D.J., 2016; MELLOR, D.J. et al, 2020.

4.4 Monitoria do bem-estar animal na rotina da granja

No cenário nacional, desde fevereiro de 2021, a Instrução Normativa Nº 113 estabelece que os produtores de suínos são legalmente obrigados a realizar monitorias de bem-estar animal nas granjas²⁹. Nos termos do artigo 3º, o comportamento e a saúde dos animais devem ser monitorados pelo menos duas vezes ao ano, seguindo os indicadores e orientações estabelecidos nas recomendações do capítulo 7.13 do Código Sanitário de Animais Terrestres, elaborado pela Organização Mundial de Saúde Animal³⁰.

O bem-estar é uma qualidade inerente ao animal e não algo que possa ser proporcionado pelo homem³¹. Além disso, devido a diferenças na genética, em experiências prévias e de temperamentos, existe uma variação na resposta dos indivíduos para o mesmo ambiente³². Portanto, a monitoria do bem-estar deve se concentrar em medidas baseadas nos animais, também chamadas de “medidas de desempenho”³³. Os indicadores baseados nos animais fornecem informações sobre o estado fisiológico, físico e mental do indivíduo, resultante das tentativas de se adaptar ao meio em que ele vive³⁴.

Por outro lado, a avaliação do bem-estar animal com foco em indicadores baseados no ambiente ou em protocolos de gestão, como o número de bebedouros por baia ou a estratégia de alimentação, fornece apenas informações parciais sobre o bem-estar. Isso porque esse tipo de avaliação demonstra apenas “o quanto” os recursos fornecidos aos animais diferem entre si³⁵. No entanto, isso não significa que esses indicadores devam ser negligenciados, pois eles fornecem informações úteis sobre as instalações das granjas e gestão dos animais³⁶, permitindo a identificação de riscos³⁷ e auxiliando na tomada de decisões.

Dada a importância de utilizar indicadores de bem-estar cientificamente validados, diferentes protocolos de avaliação do bem-estar animal foram desenvolvidos ao redor do mundo. Dentre os protocolos mais conceituados para avaliar o bem-estar animal nas granjas, temos o protocolo europeu Welfare Quality[®]³⁸ e o protocolo britânico³⁹ AssureWel, ambos desenvolvidos com base nos cinco domínios e validados em campo com rigor científico. Esses protocolos nos fornecem metodologias cientificamente comprovadas para o uso dos diferentes indicadores propostos pela OIE.

29. BRASIL, 2020.

30. OIE, 2021.

31. BROOM, D.M., 1991.

32. BLOKHUIS, H.J. et al., 2010.

33. VELARDE, A., DALMAU, A., 2012.

34. WHAY, H.R. et al. 2003; DUNCAN, J.J.H., 2005.

35. VELARDE, A., DALMAU, A., 2012.

36. EFSA, 2014.

37. VELARDE, A., DALMAU, A., 2012.

38. WELFARE QUALITY, 2009.

39. ASSUREWEL, 2016.

No capítulo 7.13, os indicadores baseados nos animais são divididos em nove classes: **i)** comportamento; **ii)** taxas de morbidade; **iii)** taxas de mortalidade e de descarte; **iv)** mudanças de peso e condição corporal; **v)** eficiência reprodutiva; **vi)** aparência física; **vii)** respostas ao manejo; **viii)** claudicação; e **ix)** complicações decorrentes de procedimentos de rotina⁴⁰.

Visto que o objetivo desse capítulo é discutir de forma aplicada a utilização desses indicadores na rotina da granja, os indicadores propostos no capítulo 7.13⁴¹ foram agrupados em seis pontos críticos de bem-estar e em 16 elementos-chave, como visto na **Tabela 2**. Para facilitar o entendimento da relação entre os indicadores e as exigências contidas na IN Nº 113, uma coluna com cada um dos artigos de referência também foi adicionada à tabela.

↓ **Tabela 2:** Indicadores de bem-estar para a aplicação de monitoria de rotina nas granjas segundo a Instrução Normativa Nº 113.

Pontos críticos de BEA	Elementos-chave do BEA	Indicadores BEA	Classe OIE	Artigo IN 113	Fase de produção
1. Fatores ambientais	Qualidade do ar	Níveis de NH ₃ e CO ₂	Não aplicável	Art. 10	Todas as fases
		Temperatura ambiente	Não aplicável	Art. 15	Todas as fases
	Conforto térmico	Umidade relativa do ar	Não aplicável	Art. 15	Todas as fases
2. Fornecimento de alimentos e água	Ausência de fome prolongada	Condição corporal	4. Mudanças de peso e condição corporal	Art. 41	Todas as fases
		Heterogeneidade do grupo	6. Aparência física	Art. 41	Leitões; creche; Crescimento; terminação
	Ausência de sede prolongada	Animais desidratados	6. Aparência física	Art. 42	Todas as fases
3. Instalações & alojamento	Conforto térmico	Animais ofegantes	1. Comportamento	Art. 15	Todas as fases
		Animais tremendo de frio	1. Comportamento	Art. 15	Todas as fases
		Animais aglomerados	1. Comportamento	Art. 15	Gest; creche; crescimento; terminação
	Conforto na área de repouso	Limpeza corporal do animal	6. Aparência física	Não aplicável	Todas as fases
	Facilidade de movimento	Densidade animal	Não aplicável	Art. 9	Todas as fases
	Enriquecimento ambiental	Presença de enriquecimento ambiental	Não aplicável	Art. 43	Todas as fases

40. OIE, 2021.

41. OIE, 2021.

Pontos críticos de BEA	Elementos-chave do BEA	Indicadores BEA	Classe OIE	Artigo IN 113	Fase de produção
4. Gestão de saúde	Ausência de lesões	Úlceras no ombro	2. Taxas de morbilidade	Art. 3	Reprodutores; Gest; Lac
		Lesões cutâneas	2. Taxas de morbilidade	Art. 3	Todas as fases
		Claudicações	8. Claudicação	Art. 3	Todas as fases
		Homogeneidade do corte de cauda (Leitões)	Não aplicável	Art. 36	Leitões; creche
		Lesões na cauda (caudofagia)	Não aplicável	Não aplicável	Creche; crescimento; terminação
	Ausência de doença	Tosse	1. Comportamento	Art. 3	Todas as fases
		Mastite	2. Taxas de morbilidade	Art. 3	Lactação
		Presença de ectoparasitas	6. Aparência física	Art. 3	Todas as fases
		Animais com saúde comprometida	6. Aparência física	Art. 3	Todas as fases
		Taxas de mortalidade	3. Taxas de mortalidade e de descarte	Art. 3	Todas as fases
	Eficiência reprodutiva	Taxa de concepção	5. Eficiência reprodutiva	Art. 3	Gestação
		Taxa de aborto	5. Eficiência reprodutiva	Art. 3	Gestação
		Tamanho da leitegada (total de nascidos)	5. Eficiência reprodutiva	Art. 3	Maternidade
		Número de nascidos vivos	5. Eficiência reprodutiva	Art. 3	Maternidade
		Número de natimortos	5. Eficiência reprodutiva	Art. 3	Maternidade
		Número de mumificados	5. Eficiência reprodutiva	Art. 3	Maternidade
		Números de doses/macho /ano	5. Eficiência reprodutiva	Art. 3	Reprodutores
		Motilidade 24 horas	5. Eficiência reprodutiva	Art. 3	Reprodutores
		Volume de sêmen	5. Eficiência reprodutiva	Art. 3	Reprodutores

Pontos críticos de BEA	Elementos-chave do BEA	Indicadores BEA	Classe OIE	Artigo IN 113	Fase de produção
5. Controle da dor	Controle/tratamento da dor	Presença de baia hospital	Não aplicável	Art. 14	Todas as fases
	Eutanásia	Capacitação de funcionários	Não aplicável	Art. 53	Todas as fases
		Métodos de eutanásia	Não aplicável	Art. 49	Todas as fases
	Ausência de dor induzida por práticas de manejo	Castração	Não aplicável	Art. 34	Leitões
		Corte de cauda	Não aplicável	Art. 36	Leitões
		Desbaste de dentes	Não aplicável	Art. 38	Leitões/Reprodutores
		Identificação	Não aplicável	Art. 37	Todas as fases
6. Comportamento	Relação homem-animal	Medo de humanos	7. Respostas ao manejo	Art. 20	Reprodutores; creche; term
		Vocalizações	7. Respostas ao manejo	Art. 3	Reprodutores; mat; crescimento; terminações
	Comportamentos anormais (vícios)	Mastigação no vácuo, com ou sem produção de saliva espumosa	1. Comportamento	Art. 43	Reprodutores
		Enrolar a língua	1. Comportamento	Art. 43	Reprodutores
		Mordedura de barras da baia/ comedouro / bebedouro	1. Comportamento	Art. 43	Reprodutores
		Bolhas de ar na calha de água.	6. Aparência física	Não aplicável	Reprodutores

Leitões: leitões lactentes; Creche: leitões em fase de creche; Crescimento: animais em fase de crescimento; Terminação: animais em fase de terminação

Fonte: Instrução Normativa Nº 113, (2020).

O monitoramento dos fatores ambientais, como a qualidade do ar (níveis de NH_3 , CO_2), temperatura ambiente e umidade relativa, podem auxiliar no controle e na dispersão de doenças respiratórias. Visto que muitos patógenos respiratórios são transmitidos principalmente por via aérea, granjas com baixa qualidade do ar e problemas de ventilação tendem a apresentar um alto número de tratamentos com antimicrobianos por animal e uma alta prevalência de lesões pulmonares, observadas no frigorífico. O monitoramento desses fatores pode ser feito de forma objetiva, utilizando aparelhos específicos para avaliação do nível dos gases no ambiente, como detectores de amônia e de CO_2 , termômetros e higrômetros para a avaliação da temperatura ambiente e da umidade relativa do ar, e medidas baseadas nos animais, como proposto no artigo 3 da IN Nº 113 e exemplificado na Tabela 2. A percepção de olhos ardendo, ar pesado para respirar por parte dos avaliadores também traz um indicativo sobre os problemas de qualidade do ar.

A avaliação da frequência de tosse e espirros em suínos, por exemplo, é um indicador de problemas respiratórios. Embora as causas de tosse e espirro sejam consideradas multifatoriais, a alta frequência desses indicadores sugerem uma baixa qualidade do ar e demonstra que o bem-estar dos animais está sendo prejudicado⁴².

Manter uma temperatura ambiente adequada e evitar o estresse térmico também é um fator de extrema importância em todas as fases de produção, sobretudo na gestação. Byrd et al.⁴³ observaram que o estresse térmico intrauterino pode modificar a resposta fisiológica, imunológica e metabólica dos leitões, afetando negativamente o desempenho desses animais. Estudos recentes observaram que leitões expostos ao estresse térmico intrauterino têm uma maior predisposição à deposição de gordura⁴⁴ e diminuição da deposição de proteína⁴⁵. Nesse caso, a observação diária de comportamentos, como tremores, ofegação e amontoamento nas baias, fornecem informações importantes sobre o conforto térmico dos animais e permitem tomadas de decisão imediatas.

O acesso a água limpa e fresca, bem como a uma alimentação balanceada que satisfaça as necessidades nutricionais dos animais, deve ser avaliado diariamente nas granjas. Nesse sentido, a observação da condição corporal dos suínos é um indicador de fácil aplicação na rotina da granja e possibilita otimizar a produtividade, avaliar a saúde e o estado nutricional dos animais⁴⁶.

A condição de escore corporal em reprodutores tem um impacto significativo na eficiência reprodutiva desses animais. O padrão de escore corporal para fêmeas reprodutoras possui cinco pontuações, variando de 1 a 5, onde 1 é muito magro e 5 obeso. Leitões de matrizes suínas que apresentam condição corporal ≥ 4 , ou seja, com maior deposição de gordura, tendem a apresentar maiores taxas de mortalidade no período de pós-desmame⁴⁷, enquanto matrizes abaixo do peso ≤ 2 apresentam aumento do intervalo desmame-cio⁴⁸. Além disso, condições corporais fora do padrão (3) estão diretamente relacionadas ao aumento da ocorrência de úlceras nos ombros durante o período de lactação⁴⁹, problemas nos membros e cascos, bem como no aumento da incidência de claudicação⁵⁰.

42. WELFARE QUALITY®, 2009; TEMPLE, D. et al., 2011

43. BYRD et al., 2019.

44. BODDICKER, R.L. et al., 2014.

45. JOHNSON, J.S. et al., 2015.

46. YOUNG, M., AHERNE, F., 2005.

47. DEFRA, 2005.

48. ZURBRIGG, K., 2006.

49. ZURBRIGG, K., 2006.

50. BONDE, M. et al., 2004.

Segundo a IN N^o 113, a densidade na granja deve ser ajustada para favorecer condições ambientais e de manejo ideais, bem como o comportamento dos animais. A própria IN N^o 113 nos fornece valores de referência para as densidades recomendadas em cada fase de produção (**Tabela 3**). Uma forma prática, baseada no animal, de avaliar a densidade nas baias de terminação é verificar se a baia tem espaço suficiente para que todos os animais possam se deitar em decúbito lateral ao mesmo tempo, sem que um animal precise deitar-se sobre outro⁵¹.

↓ **Tabela 3.** Densidades recomendadas por categoria de suínos segundo a IN N^o 113

Categoria	Densidade máxima	
	Coletivo	Baia individual
Marrãs em pré-cobertura	1,30 m ²	
Marrãs gestantes	1,50 m ²	
Matrizes gestantes ou vazias	2,00 m ²	
Machos reprodutores		≥ 6,00 m ²
Leitões de creche ≤ 30 kg	0,27 m ²	
Leitões de creche ≥ 30 kg	100 kg/ m ²	
Terminação ≤ 110 kg	≥ 0,90 m ²	
Terminação ≥ 110 kg	$A = k \times PV^{0,667}$	

Fonte: Instrução Normativa N^o 113, (2020).

Em relação ao tipo piso, o artigo 8^o da IN N^o 113 especifica que o uso de piso totalmente ripado é aceito, desde que o espaçamento utilizado seja uniforme, permita drenagem adequada e ao mesmo tempo proveja sustentação dos membros dos animais, facilitando sua locomoção e evitando lesões no casco. Atenção especial deve ser dada ao parágrafo §1^o, dedicado a matrizes alojadas em grupo, onde é necessário dispor de áreas de descanso com piso compacto.

O tipo de piso e espaçamento entre as ripas são fatores importantes para o escoamento dos dejetos e o conforto locomotor dos animais. Cadour et al.⁵² identificaram que as características do piso, bem como a limpeza das baias, tiveram efeito significativo na aparição de problemas locomotores, onde baias sujas e com maiores níveis de amônia (>10 ppm) apresentaram uma maior frequência dos problemas. Ao realizarmos a instalação de pisos ripados é sempre importante também estarmos atentos à drenagem total da baia, visto que baias com drenagem insuficiente tendem a acumular mais sujidades e gases.

51. NFACC, 2014.

52. CADOR, C. et al., 2014.

Devido à interconexão entre problemas de fatores ambientais, instalações, saúde e bem-estar nos sistemas de produção, a chave do sucesso é estar sempre atento às informações que os animais estão emitindo sobre o meio em que eles vivem. Um exemplo disso é a observação de suínos com grandes proporções do corpo sujas de fezes. Esse indicador traz importantes informações sobre o espaço fornecido aos animais (densidade) e qualidade do piso instalado nas baias. Isso porque a combinação de pisos fora dos padrões recomendados e densidades inadequadas resultam no acúmulo de dejetos, no aumento dos níveis de amônia e em problemas locomotores.

Outro fator de grande importância dentro dos sistemas de produção intensiva é o fornecimento de enriquecimento ambiental. O artigo 43 da IN Nº 113 especifica que os suínos devem ter acesso a um ambiente enriquecido, para estimular as atividades de investigação e manipulação e reduzir o comportamento anormal e agonístico⁵³. A ausência de material para exploração ou a oferta de material inadequado pode desencadear nos animais a aparição de comportamentos estereotipados. Estereotipias são comportamentos repetidos e sem função aparente, podendo ser identificados como um único comportamento recorrente, como mastigação no vácuo, lambar o piso, ou um conjunto de comportamentos mais complexos⁵⁴. O importante é observar diariamente se os animais estão manipulando o material fornecido, bem como saber identificar aqueles que estão apresentando comportamentos estereotipados.

O fornecimento de enriquecimento ambiental tem uma importância fundamental para a saúde e estado mental dos animais. Estudos de Jensen e Toft⁵⁵ concluíram que expor os suínos de terminação a ambientes estressantes pode alterar o estado imunológico do animal e, em última instância, resultar em artrites infecciosas. Esse resultado foi corroborado pelo estudo de Stygar *et al.*⁵⁶, em que os problemas de claudicação e artrites foram mais frequentes em granjas com acesso limitado a materiais de enriquecimento ambiental.

Stygar *et al.*⁵⁷ também observaram que granjas de terminação com enriquecimento ambiental insuficiente, combinado a instalações inadequadas e alta densidade nas baias, foram associadas a um maior número de tratamentos com antimicrobiano para problemas locomotores, como claudicação. De forma geral, a observação de sintomas de claudicações pode ser realizada durante as inspeções diárias dos animais, sendo necessário que o funcionário entre nas baias e faça todos os suínos ficarem de pé, facilitando assim a visualização dos membros de cada um, de forma individual, enquanto eles se locomovem.

Sendo assim, enquanto problemas relacionados à qualidade do ar e à precariedade da higiene das instalações estão ligados a um aumento no número de casos de doenças respiratórias; outros

53. BRASIL, 2020.

54. MILLS, D.S. *et al.*, 2010.

55. JENSEN, T., TOFT, N., 2009.

56. STYGAR, A.H. *et al.*, 2020.

57. STYGAR, A.H. *et al.*, 2020.

problemas relacionados ao alojamento dos animais podem estar ligados à saúde física e problemas comportamentais, como claudicação, caudofagia e estereotípias.

Embora a causa de ocorrência de caudofagia seja de ordem multifatorial, fatores como falta de enriquecimento ambiental e altas densidades contribuem para seu aparecimento em animais de terminação⁵⁸. Isso porque a falta de material de enriquecimento pode fazer com que os animais fiquem mais ativos e expressem comportamentos mais agressivos em relação a outros animais nas baias⁵⁹.

No entanto, é necessária muita cautela com os materiais fornecidos para não comprometer a saúde e segurança dos animais. No parágrafo §1º do artigo 43 da IN Nº 113, é recomendado o uso de materiais como palha, feno, cordas, correntes, madeira, maravalha, borracha, plástico⁶⁰. Além disso, recursos adicionais aos materiais de manipulação, como estímulos sonoros, visuais e olfativos, também podem ser implementados nas granjas⁶¹.

Stygar *et al.*⁶² observaram que altas densidades nas baias de terminação estão associadas à alta frequência de caudofagia. Além disso, quando animais vítimas de caudofagia são alojados em baias com higiene precária, há um aumento no número de tratamentos com antimicrobianos por animal⁶³. Deixando assim evidente que o controle da qualidade das condições de alojamento dos animais é um fator-chave para mitigar doenças de produção⁶⁴ e reduzir o uso de antibióticos em geral.

A qualidade da relação homem-animal também é um fator importante para o bem-estar, visto que os animais têm contato com os humanos durante um grande período de suas vidas. A qualidade dessa relação pode ser avaliada por meio da observação de reações de medo apresentadas pelos animais quando estão na presença de humanos, como vocalizações agudas, tentativas de escapar do campo de visão do manejador e aglomerações causadas pela reação de pânico. Geralmente, quanto maior a frequência dessas reações negativas, menos confortável o animal está na presença do humano. Por esse motivo, é muito importante entrar nas baias de terminação para avaliar a saúde dos animais e para acostumá-los com a presença de seres humanos. Um trabalho realizado pelo programa de garantia de qualidade suína⁶⁵ mostra que entrar nas baias três vezes por semana reduz a distância de fuga dos suínos com relação ao manejador e torna os animais mais calmos ao longo do tempo.

58. TAYLOR *et al.*, 2010; D'EATH, R.B. *et al.*, 2014.

59. STYGAR, A.H. *et al.*, 2020.

60. BRASIL, 2020.

61. BRASIL, 2020.

62. STYGAR, A.H. *et al.*, 2020.

63. STYGAR, A.H. *et al.*, 2020.

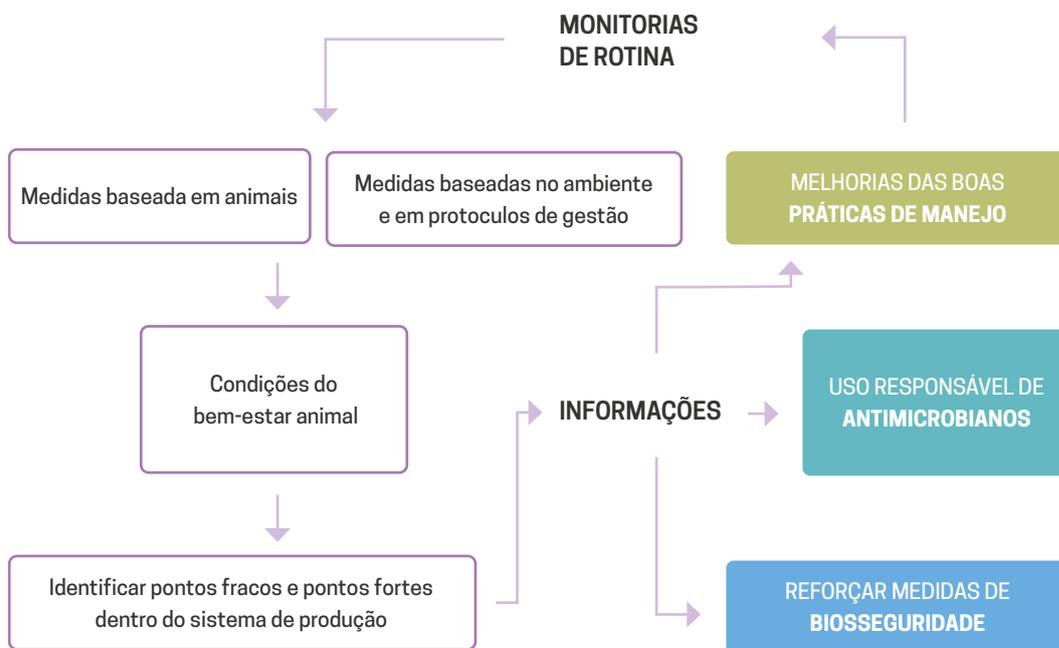
64. JONES, P. *et al.*, 2017; CLARK, B. *et al.*, 2019.

65. NPB, QPA, 2010.

Embora esse capítulo seja dedicado a monitoria de rotina nas granjas, é importante salientar que a relação homem-animal tem um forte impacto durante manejos de embarque e desembarque. Isso porque quanto mais reativo um grupo de animais, mais difícil será conduzi-lo no corredor ou rampa de embarque/desembarque, o que pode resultar no aumento do número de animais que caem e escorregam durante o procedimento. Esses agentes estressores prejudicam o bem-estar e saúde desses suínos a curto prazo, principalmente no caso de leitões recém-desmamados.

Sendo assim, a adoção de monitorias de rotina deve ser vista como um sistema cíclico e evolutivo (Figura 3). O foco nos suínos é primordial, visto que os indicadores neles baseados fornecem informações globais do estado de saúde, físico, nutricional e mental desses animais. No entanto, é importante que essas informações sejam combinadas com observações baseadas no ambiente e em protocolos de gestão, possibilitando assim a identificação de pontos fortes dentro do sistema de produção, bem como pontos que precisam ser melhorados.

O conjunto de informações gerados por essas observações devem ser registrados, e limites (*benchmarks*) para cada indicador devem ser estabelecidos, para que seja possível acompanhar o progresso da granja na implementação de boas práticas de produção, bem como definir estratégias voltadas para a problemática identificada na granja em questão. A vantagem é que estabelecer programas de monitorias rotineiras para identificação precoce de doenças permite ao produtor ser mais assertivo na tomada de decisão, além de oferecer um tratamento adequado aos animais em tempo hábil, reduzindo assim, a necessidade de tratamentos com antimicrobianos.



↑ **Figura 3.** Sistema cíclico da monitoria de rotina nas granjas.

Fonte: Autores.

4.5. Considerações finais

A resistência antimicrobiana é uma ameaça crescente à saúde única, afetando homens, animais e o meio ambiente. O uso indiscriminado dos antimicrobianos diminui a efetividade dos mesmos quando necessário, aumentando o risco de mortalidade, além de gerar uma contaminação dos recursos naturais, como água e solo. Nos sistemas produtivos, temos uma maior interação entre pessoas e animais, facilitando o surgimento e a transmissão de doenças. Dentro desse contexto, diminuir os riscos de propagação de enfermidades e de frear o aumento da resistência antimicrobiana é imprescindível. Para isso, a adoção de boas práticas de manejo e biossegurança são medidas capazes de trazer diversos benefícios, através da melhoria da forma como o animal lida com seu entorno, diminuindo o estresse, possibilitando assim uma melhor qualidade de vida para os indivíduos, com redução dos desafios sanitários, e da manifestação de doenças. Sendo assim, é indiscutível que saúde animal, boas práticas de produção e uso prudente de antimicrobianos são complementares e essenciais para uma suinocultura sustentável.

O primeiro passo para a adoção de boas práticas de manejo que respeitem o bem-estar animal é compreender que é um conceito multidimensional, que engloba diferentes aspectos da vida do animal, que compreendem seu corpo (sua biologia), sua mente (seus sentimentos e como este reage aos estímulos) e sua natureza (suas adaptações ao ambiente, alcançadas durante o processo de evolução natural). Ao compreendermos essa multidimensionalidade, fica clara a interligação entre o estresse causado por situações adversas persistentes (e.g. fornecimento inadequado de alimentos ou água, condições de higiene precárias, estresse térmico, entre outros), a redução das funções do sistema imunológico e o aumento do risco de os animais contraírem doenças infecciosas.

Na prática para que esse conceito seja aplicável, a adoção de monitorias de bem-estar na rotina da granja representa uma alternativa promissora e de baixo custo, que contribui para a saúde do rebanho e o uso racional de antimicrobianos. As ferramentas de monitoria devem ser usadas com cautela e de forma complementar a programas de vacinação, higiene, biossegurança, e de rotinas de produção. Os resultados obtidos podem auxiliar na detecção de fatores de risco e na melhoria de práticas de manejo das granjas, garantindo uma melhor qualidade de vida aos animais, uma vez que suínos saudáveis, em equilíbrio com seu meio, produzem melhor.

Acreditamos que, com o avanço da ciência na área de zootecnia de precisão, a implementação de monitorias remotas via sistemas automatizados – em que as informações geradas ao longo do tempo, com base em indicadores baseados nos animais e em fatores ambientais dentro das granjas – permitirá o acompanhamento das condições de bem-estar e saúde animal em tempo real, bem como a detecção de fatores de risco e necessidades de ajustes nas práticas de manejo.

4.6 Referências bibliográficas

APPLEBY, M.C. **What Should We Do About Animal Welfare?** Oxford: Blackwell, 1999.

ASSUREWEL. **AssureWel protocol**; finishing pigs, , 2016. Disponível em: <<http://www.assurewel.org/pigs.html>>. Acesso em: 02 dez. 2021.

BAYVEL, A.C.D.; CROSS, N. 2010. Animal welfare; a complex domestic and international public-policy issue: who are the key players? **J. vet. med. Educ.** 2010;7, 3–12.

BLOKHUIS, H.J. et al. The welfare quality® project and beyond; Safeguarding farm animal well-being. **Acta Agric. Scand., Sect. A Anim. Sci.** 2010; 60:129-140.

BODDICKER, R.L. et al. Gestational heat stress alters postnatal o spring body composition indices and metabolic parameters in pigs. **PLoS ONE.** 2014; 10; 9(11):e110859.

BONAZ, B. L.; BERNSTEIN, C. N. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology.** 2013; 144(1), 36-49.

BONDE M. et al. Associations between lying-down behaviour problems with body condition, limb disorders and skin lesions of lactating sows housed in farrowing crates in commercial sow herds. **Livestock Production Science.** 2004; 87(2):179-187.

BRAMBELL, F.W.R. **Report of the technical committee to enquire into the welfare of animals kept under intensive livestock husbandry systems.** London: Her Majesty's Stationery Office, 1965.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento/Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução normativa nº 113, de 16 de dezembro de 2020. Estabelecer as boas práticas de manejo e bem-estar animal nas granjas de suínos de criação comercial. **Diário Oficial da União.** Brasília, 2020. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-n-113-de-16-de-dezembro-de-2020-294915279>>. Acesso em: 10 nov. 2021.

BROOM, D.M. Animal welfare; concepts and measurement. **J. Anim. Sci.** 1991; 16, 4167–4175.

BROOM, D.M. Behaviour and welfare in relation to pathology. **Applied Animal Behaviour Science.** 2006; Volume 97, Issue 1, p. 73-83.

BROOM, D.M. Cognitive ability and awareness in domestic animals and decisions about obligations to animals. **Appl. Anim. Behav. Sci.** 2010; 126, 1–11p.

BROOM, D.M.; e JOHNSON, K.G. **Stress and Animal Welfare.** Kluwer: Dordrecht, The Netherlands, 2000. 211 p.

BYRD C.J. et al. Evaluating the Effects of In Utero Heat Stress on Piglet Physiology and Behavior Following Weaning and Transport. **Animals (Basel).** 2019; Apr 24;9(4):191. doi: 10.3390/ani9040191.

CADOR, C., Pol F. et al. Risk factors associated with leg disorders of gestating sows in different group-housing systems; A cross-sectional study in 108 farrow-to-finish farms in France. **Prev. Vet. Med.** 2014; 116:102–110.

CANNON, W.B. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. **Am. J. Physiol.** 1914; 33:356-372.

CANNON, W.B. Organization for physiological homeostasis. **Physiol. Rev.** 1929; 9:399–431.

CLARK B. et al. Panzone L.A., Stewart G.B., Kyriazakis I., Niemi J.K., Latvala T., Tranter R., Jones P. e Frewer L.J. 2019. Consumer attitudes towards production diseases in intensive production systems. **PLoS ONE**. 2019; 14, e0210432.

D'EATH R.B. et al. Injurious tail biting in pigs; how can it be controlled in existing systems without tail docking? **Animal**. 2014; 8, 1479–1497.

DEFRA. **An epidemiological study of risk factors associated with pre-weaning mortality on commercial pig farms**. London, 2005.

DUNCAN, I.J.H. Science-based assessment of animal welfare: farm animals. OIE: **Rev. Sci. Tech.** 2005; 24: 483-492.

DUNCAN, I.J.H.; FRASER, D. Understanding animal welfare. In: APPLEBY, M.C.; HUGHES, B.O. (Eds.). **Animal welfare**. CAB Int.: Wallingford, UK, 1997, p. 19-31.

EFSA - European Food Safety Authority. Scientific opinion concerning a multifactorial approach on the use of animal and non-animal-based measures to assess the welfare of pigs. **EFSA Journal**. 2014; 12, 1–101.

FARM ANIMAL WELFARE COUNCIL. **Farm Animal Welfare Council Press Statement**. FAWC, 1979. Disponível em: <www.fawc.org.uk/pdf/fivefreedoms1979.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2021.

FARM ANIMAL WELFARE COUNCIL. Second Report on Priorities for Research and Development in Farm Animal Welfare. **PB 1310**. London, Author, 1993.

FRASER, D. **Understanding Animal Welfare**; The Science in Its Cultural Context. Wiley-Blackwell: Oxford, UK, 2008.

FRASER D. **Animal welfare**; Translating science into practice Advances in Agricultural Animal Welfare. Elsevier, 2018, p. 129-143.

FRASER, D. et al. A scientific conception of animal welfare that reflects ethical concerns. **Anim. Welf.** 1997; 6: 187–205.

FVE - Federation of Veterinarians of Europe. **Relationship between animal welfare and the use of antibiotics in food animals**. Adopted at the FVE General Assembly of 3 June 2016, Brussels.

GRUNDIN J. et al. **The Swedish experience; a summary on the Swedish efforts towards a low and prudent use of antibiotics in animal production**. Report n° 5, 2020. Available from SLU.

HARRISON, R. **Animal machines**; the new factory farming industry. Vincent Stuart Publishers Ltd.: London, 1963.

ISOMURA, R.; MATSUDA, M.; SUGIURA, K. An epidemiological analysis of the level of biosecurity and animal welfare on pig farms in Japan and their effect on the use of veterinary antimicrobials. **J. Vet. Med. Sci.** 2018; 80, 1853–1860.

JENSEN, T.; TOFT, N. Causes of and predisposing risk factors for leg disorders in growing-finishing pigs. **CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources.** 2009; 4, 1–8.

JOHNSON, J.S. et al. In utero heat stress increases postnatal core body temperature in pigs. **J. Anim. Sci.** 2015; 93, 4312–4322.

JONES P.; NIEMI J.K.; TRANTER R. **Stakeholder preferred ways to reduce production diseases in broiler chickens and layer hens.** Presentation at the XV EAAE Congress “Towards Sustainable Agri-Food Systems: Balancing between Markets and Society”. August 29–September 1, 2017, Parma, Italy.

KNIERIM, U.; WINCKLER, C. On-farm welfare assessment in cattle; validity, reliability and feasibility issues and future perspectives with special regard to the Welfare Quality® approach, **Anim. Welfare.** 2009; 18, 451–458.

MAGNUSSON U., Sternberg S., Eklund G. & Rozstalnyy A. (2019). **Prudent and efficient use of antimicrobials in pigs and poultry.** FAO Animal Production and Health Manual No. 23. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy, 44 pp. doi:10.4060/CA6729EN. Disponível em: <https://www.fao.org/3/ca6729en/CA6729EN.pdf#:~:text=The%20pig%20and%20poultry%20sectors%20are%20addressed%20together%2C,and%20prudently%20is%20good%20dialogue%20among%20these%20professions>

MAZZA, F. et al. The Relationship between Animal Welfare and Antimicrobial Use in Italian Dairy Farms. **Animals.** 2021; 11, 2575.

MELLOR, D.J. Updating Animal Welfare Thinking; Moving beyond the “Five Freedoms” towards “A Life Worth Living”. **Animals (Basel).** 2016; 6(3):21.

MELLOR, D.J.; BEAUSOLEIL, N.J. Extending the “Five Domains” model for animal welfare assessment to incorporate positive welfare states. **Anim. Welfare.** 2015; 24:241–253.

MELLOR D.J. et al. The 2020 Five Domains Model; Including Human-Animal Interactions in Assessments of Animal Welfare. **Animals (Basel).** 2020 Oct 14;10(10):1870.

MELLOR, D.J.; REID, C.S.W. Concepts of animal well-being and predicting the impact of procedures on experimental animals. In: BAKER R.; JENKIN, G.; MELLOR, D.J. (Eds.) **Improving the Well-being of Animals in the Research Environment**. Australian and New Zealand Council for the Care of Animals in Research and Teaching: Glen Osmond, SA, Australia. 1994, p. 3-18.

MILLS, D.S. et al. **The Encyclopedia of Applied Animal Behaviour and Welfare**. CAB Int.: Wallingford, UK. 2010. 685 p.

MORMÈDE P. et al. Exploration of the hypothalamic-pituitary-adrenal function as a tool to evaluate animal welfare. **Physiol Behav**. 2007; Oct 22;92(3):317-39.

NFACC - National Farm Animal Care Council. **Code of practice for the care and handling of pigs**. Ontario, Canada, 2014. Disponível em: <https://www.nfacc.ca/pdfs/codes/pig_code_of_practice.pdf>. Acesso em: 1 dez. 2021

NPB - National Pork Board. Pork Quality Assurance Program Plus - PQA. **Animal Well-Being**. 2010. Disponível em: <<https://www.pork.org/animal-well-being/>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

O'NEILL, J. 2015. Chairman. **Review on antimicrobial resistance**, 2015. Disponível em: <<http://amr-review.org/Publications>>.

OHHLEP - **One Health High-Level Expert Panel, 2021**. Joint Tripartite (FAO, OIE, WHO) and Unep welcome newly formed operational definition. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>>. Acesso em: 02 dez. 2021.

OIE. **World Health Organization Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014**. Geneva, Switzerland: WHO, 2014. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/?sequence=1>>. Acesso em 10 nov. 2021.

OIE. World Organization for Animal Health. The Terrestrial Code. Cap 7.13: **Animal welfare and pig production systems**, Paris; 2021. Disponível em: <https://rr-africa.oie.int/wp-content/uploads/2021/08/en_csatvol1.pdf>. Acesso em 11 nov. 2021.

ROSTAGNO, M.H., Can stress in farm animals increase food safety risk? **Foodborne Pathog. Disease**. 2009; 6, 767-776.

SELYE, H. Thymus and adrenals in response of the organism to injuries and intoxications. **Brit. J. Exp. Pathol**. 1936; 17:234-248.

SINGER, R.S. et al. **Preventive Veterinary Medicine**. 2007; 79, 186-203.

STYGAR, A.H. et al. High biosecurity and welfare standards in fattening pig farms are associated with reduced antimicrobial use. **Animal**. 2020; 14, 2178-2186.

Taché, Y. e Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. **J Clin Invest.** 2007; 117: 33-40. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI30085>.

TAYLOR, N.R. et al. Tail-biting: a new perspective. **The Veterinary Journal.** 2010; 186, 137-147.

TEMPLE, D. et al. Application of the Welfare Quality® protocol to assess growing pigs kept under intensive conditions in Spain. **J. Vet. Behav.** 2010; 6: 138-149.

UNEP - United Nations Environment Programme and International Livestock Research Institute. **Preventing the Next Pandemic;** Zoonotic diseases and how to break the chain of transmission. Nairobi, Kenya, 2020.

VELARDE, A.; DALMAU, A. Animal welfare assessment at slaughter in Europe: moving from inputs to outputs. **Meat Science.** 2012; 92, 244-251.

VON BORELL, E.; DOBSON, H.; PRUNIER, A. Stress, behaviour and reproductive performance in female cattle and pigs. **Hormones and Behavior.** 2007; 52(1), 130-138.

WAP - World Animal Protection. **Consumo às cegas;** percepção dos consumidores sobre bem-estar animal, 2016; Disponível em: <https://www.worldanimalprotection.org.br/sites/default/files/media/br_files/consumo_as_cegas_latam.pdf> Acesso em: 20 nov. 2021.

WARRISS, P.D. Optimal lairage times and conditions for slaughter pigs: a review. **Vet. Record.** 2003; 153, 170-176.

WEBSTER, J. **Animal Welfare;** Limping towards Eden. UFAW Animal Welfare Series; Wiley-Blackwell: Chichester, UK, 2005.

WELFARE QUALITY®. Welfare Quality® applied to growing and finishing pigs. In: DALMAU, A. et al. (Eds.). **Welfare Quality® Assessment Protocol for Pigs.** Welfare Quality® Consortium, The Netherlands, 2009.

WHAY, H.R. et al. Animal-based measures for the assessment of welfare state of dairy cattle, pigs and laying hens: Consensus of expert opinion. **Anim. Welf.** 2003; 12: 205-217.

YOUNG, M.; AHERNE, F. Monitoring and maintaining sow condition. **Advances in pork production.** 2005; 16:299- 313.

YUNES, M.C.; VON KEYSERLINGK, M.A.G.; HÖTZEL, M.J. Brazilian citizens' opinions and attitudes about farm animal production systems. **Animals.** 2017; v. 7, n. 10, p. 75.

ZURBRIGG, K. Sow shoulder lesions: Risk factors and treatment effects on an Ontario farm. **Journal of Animal Science.** 2006;84(9):2509-2514.



05

Biossegurança – um novo pilar da suinocultura moderna

Autores: **SIMÃO, G.*; OLIVEIRA, L. G.; LINHARES, D.; SARAIVA, L. H. G.; ALMEIDA, H.M.S.**

Contato: gustavo.simao@abegs.com.br

5.1 Introdução

5.2 Biossegurança e seus benefícios na produção

5.2.1 Impactos econômicos das doenças no rebanho

A suinocultura é uma importante cadeia produtora de proteína animal e, conseqüentemente, um dos pilares do fornecimento de alimentos para as populações humanas. A ocorrência de enfermidades em um rebanho é sem dúvida um importante fator de impacto econômico para a produção animal, seja esse decorrente de prejuízos causados pela morte de animais, abortamentos, reduções no ganho de peso diário, ou mesmo aumento dos gastos com medicamentos para tratamentos ou ações para saneamento de focos, controle e erradicação.

Dessa forma, o controle e prevenção das enfermidades nos rebanhos se torna ponto estratégico para a garantir uma produção que atenda às demandas do mercado consumidor, tanto em termos de quantidade disponível quanto em termos de inocuidade e segurança do alimento produzido.

No ano de 2001, durante a chamada Rodada Uruguai, conhecida como a maior rodada de negociações entre países da História, estabeleceu-se o Acordo sobre Medidas Sanitárias e Fitossanitárias (SPS). Tal acordo define como um direito básico dos países signatários (entre eles, o Brasil) a possibilidade de aplicação de medidas sanitárias que restrinjam a importação de produtos e subprodutos que apresentem risco à sanidade dos rebanhos animais do país importador. Ainda, estabelece o princípio da equivalência de risco, impedindo que países com situação sanitária semelhante possam aplicar barreiras sanitárias à importação de produtos entre eles.

Os novos acordos que substituíram o uso de barreiras tarifárias no comércio internacional de produtos agrícolas, alçando a um novo patamar a importância e a necessidade da aplicação de medidas de biossegurança na produção animal, como mais uma forma de abrir

novos mercados para exportação de produtos, bem como para evitar o risco de restrições comerciais impostas por outros países à carne suína brasileira.

Esse contexto elevou significativamente a importâncias dos profissionais responsáveis pela biossegurança bem como as ações de controle de enfermidades nos rebanhos, tanto no âmbito de rebanhos individuais, agindo frente às enfermidades endêmicas da produção, quanto em nível mundial, no controle de enfermidades transfronteiriças e emergentes, que ameaçam os rebanhos de países inteiros e resultam em forte impacto econômico, devido às restrições do comércio internacional de produtos e subprodutos de suínos.

→ 5.2.1.1 Doenças exóticas e implicações econômicas para o país

Doenças exóticas ou emergentes são definidas como enfermidades que nunca haviam sido identificadas em uma determinada espécie de hospedeiros ou em uma determinada região geográfica. A ocorrência dessas enfermidades apresenta grande impacto econômico na produção de suínos por diversos motivos, desde a necessidade de gastos dispendiosos em atividades de controle e erradicação da enfermidade em um território ou país, bem como possíveis restrições comerciais em nível internacional.

No que diz respeito às doenças de suínos, podemos citar entre as principais enfermidades exóticas a peste suína africana (PSA), a síndrome respiratória e reprodutiva dos suínos (PRRS), a diarreia epidêmica dos suínos (PED) e a triquinelose. As características principais de cada enfermidade, como os agentes etiológicos, sinais clínicos, espécies acometidas e evidências de ocorrências no Brasil estão todos demonstrados na **Tabela 1** abaixo.

↓ **Tabela 1** - Características etiológicas e clínicas das principais enfermidades exóticas dos suínos e o status sanitário do rebanho brasileiro.

Nome da enfermidade	Agente causador	Sinais Clínicos	Principais consequências	Primeira detecção no Brasil	Status do País	Referências
Peste Suína Africana (PSA)	Vírus (Asfavirus)	Febre, apatia, extremidades arroxeadas, vômito e fezes com estrias de sangue	Alta mortalidade e morbidade	1978 - Rio de Janeiro	Erradicada desde 1986	Lyra et al., 2006; Galindo & Alonso; 2017
Diarreia Epidêmica Suína	Vírus (Coronavirus)	Diarreia profusa e aquosa, desidratação	Alta mortalidade em leitões recém-nascidos	Nunca detectado	Livre	Alvarez et al., 2015 OIE, 2014 Pereira et al., 2021
Síndrome Respiratória Reprodutiva dos Suínos (PRRS)	Vírus (Arterivirus)	Abortamentos e falhas reprodutivas em matrizes Sinais respiratórios em leitões Extremidades arroxeadas	Queda na produção e aumento da suscetibilidade a infecções secundárias	Nunca detectado	Livre	Zanella et al., 2004; FAO, 2007 Gava et al., 2020

Nome da enfermidade	Agente causador	Sinais Clínicos	Principais consequências	Primeira detecção no Brasil	Status do País	Referências
Triquinelose	Parasita nematódeo (<i>Trichinella spiralis</i>)	Praticamente subclínica	Zoonose grave em humanos	Nunca detectado em suínos domésticos	Risco negligenciável	OIE, 2021a; Kich et al., 2019; CDC, 2019
Peste Suína Clássica (PSC)	Vírus (Pestivirus)	Febre, morte súbita, taquipneia, hemorragias, apatia, abortamentos e retorno ao cio	Alta mortalidade e morbidade em suínos	1888 – Minas Gerais	Erradicada de parte do território nacional zona livre reconhecida em 2016 pela OIE	Brasil, 2019

A PSA é uma enfermidade viral altamente transmissível, com mortalidade próxima a 100% em suínos domésticos e ainda não possui uma vacina eficiente para sua prevenção. A enfermidade foi detectada pela primeira vez no Quênia em 1920¹, permanecendo no continente africano até 1957, quando adentrou territórios europeus, chegando inicialmente em Portugal² e posteriormente alcançando América do Sul e Caribe, sendo completamente erradicada dessas regiões no ano de 1990³.

No Brasil a enfermidade foi introduzida no Rio de Janeiro – RJ, no ano de 1978 e diversos focos ocorreram em todo território nacional, até que após severas ações sanitárias governamentais, a enfermidade foi declarada erradicada no ano de 1985⁴, status que o país mantém até presente momento. Novos focos foram relatados no ano de 2004 em países do leste europeu, até que no ano de 2018 chegou à China, possivelmente vinda da Rússia, um importante parceiro comercial⁵.

A China detém o maior rebanho mundial de suínos e o impacto produtivo esperado, advindo do alastramento da PSA nos rebanhos do país, supera em 30% a produção anual dos EUA e foi equivalente à produção anual da EU no ano de 2019⁶. O sacrifício dos animais por conta da epidemia resultou em uma queda na produção mundial de carne suína estimada entre 9%-34%, comparado ao cenário pré-epidêmico, levando a um aumento nos preços da carne suína em nível mundial entre 17%-35%, com conseqüente aumento do preço de outras proteínas de origem animal⁷. Por outro lado, os custos diretos e indiretos para controlar um foco de PSA em um rebanho de 250 matrizes foi estimado em aproximadamente US\$ 280.000⁸.

1. MONTGOMERY, E.R. 1921.
2. CWYNAR, P. et al., 2019.
3. GALINDO, I., ALONSO, C., 2017.
4. DE PAULA LYRA, L.T.M., 2006.
5. ZHOU, X. et al., 2018
6. MCCRACKEN, C. et al., 2019
7. MASON-D’CROZ, D. et al., 2020.z
8. IVANOVA, P.P., IVANOVA, E., 2019

A PRRS foi inicialmente descrita nos EUA⁹ e em seguida em rebanhos europeus¹⁰. A enfermidade tem como agente causador um vírus responsável por falhas reprodutivas em porcas e doença respiratórias em animais de todas as idades, além de prejudicar o sistema imune dos animais infectados, deixando-os mais suscetíveis a outras enfermidades infecciosas. Conseqüentemente, a PRRS é considerada como uma das enfermidades de maior impacto econômico no contexto da suinocultura mundial.

Estudo realizado em fazendas localizadas no centro-oeste dos EUA, principal região produtora de suínos, estimou redução anual de 7,4% na produção anual, decorrente da queda de 1,92 leitões desmamados/porca/ano e acumulando um prejuízo de aproximadamente U\$ 86,60 porca/ano devido à ocorrência da PRRS nos rebanhos suínos¹¹. O impacto anual na cadeia produtiva do EUA já foi estimado em torno de U\$ 664 milhões¹².

A enfermidade é considerada endêmica em parte dos países com produção expressiva de suínos como EUA, União Europeia (EU), e China¹³, entretanto não há relatos de sua ocorrência no Brasil, sendo considerada exótica em todo território nacional. Levantamento de amostras provenientes de propriedades que importavam sêmen e suínos vivos de países onde a PRRS era endêmica na década de 1990-2000, não identificou a presença do vírus nos rebanhos, nem a presença de animais com sinais clínicos associados a doença¹⁴.

Estudo mais recente avaliando amostras de suínos entre 2008 e 2020 não encontrou evidências conclusivas da ocorrência da enfermidade em amostras de rebanhos dos seguintes estados: Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal, São Paulo e Minas Gerais¹⁵.

As enfermidades gastrointestinais, principalmente as causadoras de diarreias nos suínos, são responsáveis por grandes prejuízos na suinocultura mundial¹⁶. Dentre as enfermidades exóticas nos rebanhos brasileiros e causadoras de diarreia podemos citar como principal a diarreia epidêmica suína (PED).

A PED foi primeiramente relatada pela primeira vez no ano de 1971, entretanto ganhou destaque mundial nos anos de 2013 e 2014, devido à sua detecção e ocorrência de forma epi-

9. KEFFABER, K.K., 1989

10. WENSVOORT, G., 1991

11. VALDES-DONOSO, P. et al., 2018

12. HOLTkamp, D.J. et al., 2013

13. FAO, 2007.

14. CIACCI-ZANELLA, J.R. et al., 2004

15. GAVA, D. et al., 2021.

16. KATSUDA, K. et al., 2006.

dêmica em países onde era considerada exótica¹⁷. Apesar de afetar animais de todas as idades, a enfermidade apresenta alta mortalidade em leitões de maternidade, podendo chegar a taxas próximas a 100%¹⁸.

Estimativas mostraram redução da produção de suínos entre 3% e 6% durante a epidemia de PED nos EUA, sendo o prejuízo estimado entre US\$ 900 milhões e US\$ 1,8 bilhão para a cadeia produtiva¹⁹. O impacto no cenário do comércio internacional não ficou atrás, a ocorrência da enfermidade em rebanhos dos EUA levou quatro países (México, França, China e Japão) levantarem barreiras sanitárias e suspenderem a compra de reprodutores suínos vivos. Com relação à exportação de carne suína, a redução da oferta para o mercado interno, com consequente aumento dos preços ao consumidor, levou a uma queda de 3,14% nas exportações e a um aumento de 14,54% nas importações de carne suína, comparando-se o ano de 2014 com 2013²⁰.

Com relação a impactos diretos ao produtor, estudo nos EUA mostrou que rebanhos infectados com PED apresentaram piora dos índices produtivos nos lotes, como aumento de 11% na mortalidade dos animais, de 0,5% na conversão alimentar e queda no ganho de peso diário de aproximadamente 73 g/dia quando comparados a lotes não infectados²¹.

Outras enfermidades são alvos de medidas restritivas no comércio internacional, mais por conta da periculosidade para a saúde humana do que para a saúde animal propriamente dita. Dentre essas, pode-se citar a triquinelose, enfermidade causada pelo nematódeo parasita *Trichinella spiralis*, que tem o suíno como hospedeiro intermediário de seu ciclo. A enfermidade já foi relatada em todos os continentes (exceto Antártica)²² e surtos já foram observados em países europeus como França²³ e Itália, porém a situação mais preocupante se encontra em países como a Argentina, onde a enfermidade é considerada endêmica em suínos²⁴. A triquinelose possui caráter zoonótico, causando doença severa em seres humanos, com estimativas apontado para aproximadamente 10.000 infecções em humanos por ano²⁵.

Após penetrar no organismo do suíno, o parasita forma cistos na musculatura estriada esquelética e a transmissão para seres humanos está relacionada com a ingestão de carne suína crua ou mal

17. OIE, 2014.

18. OIE, 2014.

19. PAARLBERG, P.L., 2014.

20. SCHULZ, L.L., TONSOR, G.T., 2015

21. ALVAREZ, J. et al., 2015.

22. OIE, 2021a.

23. DE BRUYNE, A., 2006.

24. RIBICICH, M. et al., 2005.

25. OIE, 2021a.

passada²⁶. Apesar de os suínos serem refratários à forma grave da enfermidade, perdas produtivas já foram relatadas, como redução no ganho de peso 10% nos animais infectados²⁷.

Apesar de estudos já terem demonstrado a ausência do parasita em suínos domésticos abatidos e provenientes de diversas regiões do Brasil²⁸, fazendo com que o país seja enquadrado como risco negligenciável para a enfermidade em suínos domésticos, ainda há, para a exportação de carne suína brasileira, o requisito de outros países de realização de exames das carcaças para detecção de *Trichinella* spp., o que impõe custos para a indústria.

Em alguns casos, a enfermidade apesar de não ser exótica, está restrita a determinadas zonas do país, como é o caso da peste suína clássica (PSC), uma das mais importantes doenças virais dos suínos, [muitas ocorrências] em função da alta mortalidade e rapidez na disseminação entre os rebanhos.

A PSC foi detectada inicialmente no ano de 1888 no estado de Minas Gerais. A enfermidade se disseminou pelo território nacional, sendo que epidemias em 1946 nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro resultaram na morte direta de 2 milhões de animais. Como resultado do impacto que a enfermidade causara aos rebanhos nos anos de 1946 a 1951, foram iniciadas as primeiras atividades de controle e erradicação da PSC em território nacional²⁹.

No ano de 2016 o país foi reconhecido pela Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) como zona livre de PSC, abrangendo 82% do rebanho suíno e 95% das criações industriais, em aproximadamente 50% do território nacional, incluindo os estados de Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia, Sergipe, Tocantins, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal, Rondônia, Acre e partes do Amazonas³⁰.

A erradicação da enfermidade. Bem como a compartimentalização do país nas zonas livres e não livre. Permitiu a redução de prejuízos por conta da mortalidade de animais, redução de recursos despendidos nas atividades de controle e saneamento de focos e abriu novos mercados para exportação de produtos suínos brasileiros como resultado da condição de livre da enfermidade.

Entretanto, focos recentes (2018) da enfermidade na chamada zona não livre tem se aproximado cada vez mais da zona livre e conseqüentemente ameaçado as conquistas anteriores. Estimativas da Confederação Nacional da Agricultura (CNA) apontam possíveis prejuízos entre R\$ 1,3 bilhão e R\$ 4,5 bilhões caso ocorra reintrodução da PSC na zona livre a partir da zona não livre³¹.

26. CDC, 2019.

27. RIBICICH, M. et al., 2007.

28. CATÃO, E. et al., 1975; DAGUER, H., GENIZ, P.V., 2005; KICH, J.D. et al., 2019.

29. BRASIL, 2019.

30. BRASIL, 2016.

31. BRASIL, 2019.

5.2.1.2. Doenças endêmicas e uso indiscriminado de antimicrobianos

No âmbito nacional o Brasil também enfrenta um grande desafio sanitário com as enfermidades endêmicas nos rebanhos suínos. Enfermidades endêmicas são aquelas que ocorrem de forma constante e frequente nos rebanhos nacionais. São condições que conseguem se manter em consequência da combinação de fatores que permitem a manutenção do agente etiológico naquela população, como: presença de hospedeiros suscetíveis em alta densidade, meios de transmissão ou mesmo fatores ambientais e ecológicos.

Estimativa da OIE aponta que cerca de 20% da produção animal a nível mundial é perdida por conta de enfermidades nos rebanhos³². As doenças endêmicas causam impactos financeiros na produção animal, reduzindo os índices produtivos, aumentando o custo de produção ou até mesmo reduzindo o preço do produto final³³. Muitas vezes as perdas citadas passam despercebidas pelo produtor, pois acontecem de forma silenciosa no rebanho, uma vez que as doenças endêmicas raramente apresentam altas taxas de mortalidade, sendo comum ocorrerem de forma crônica nos rebanhos.

Agentes causadores de enfermidades respiratórias já foram descritos de forma endêmica nos rebanhos suínos das principais regiões produtoras do país³⁴, sendo relacionados a diversos prejuízos na produção.

A pneumonia enzoótica suína é uma enfermidade de alta morbidade causada pela bactéria *Mycoplasma hyopneumoniae*. A prevalência da enfermidade nos rebanhos mundiais varia entre 19% - 79%³⁵, sendo considerada amplamente distribuída nas principais regiões brasileiras produtoras de suínos³⁶. Estudo de campo realizado no Brasil demonstrou que, para cada aumento de 1% na área de lesão pulmonar em que o *Mycoplasma hyopneumoniae* estava envolvido, resultou em redução de 1,8 g no GPD³⁷. Além disso, outros prejuízos estão relacionados a ocorrências da enfermidade, como aumento da mortalidade por infecções secundárias, piora na conversão alimentar e aumento do custo com tratamentos e profilaxia.

Outro aspecto do prejuízo são as lesões pulmonares causadas pelos agentes respiratórios, principalmente nos suínos ao abate, que são apontadas como uma das principais causas de condenações na indústria³⁸. Nesse sentido, a pleuropneumonia suína, provocada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, é uma enfermidade respiratória distribuída mundialmente e responsável por grandes perdas econômicas para a cadeia produtiva da suinocultura.

32. OIE, 2021b.

33. JARVIS, L.S.; VALDES-DONOSO, P., 2018.

34. GALDEANO, J.V.B. et al., 2019; KONRADT, G. et al., 2020.

35. FABLET, C. et al., 2012.

36. GALDEANO, J.V.B. et al., 2019; KONRADT, G. et al., 2020

37. FERRAZ, M.E.S. et al, 2020.

38. MORÉS, M.A. et al., 2016

O agente já foi relatado em diversas regiões do Brasil³⁹, sendo que as perdas financeiras se devem à alta mortalidade em animais com doença aguda, redução no GPD de 33,6% e piora na conversão alimentar de até 25% nos suínos acometidos⁴⁰. Quando cursa de forma crônica, a enfermidade pode passar despercebida no rebanho, entretanto, a inflamação nos pulmões dos animais acometidos produz aderências desses órgãos nas costelas, resultando em altas taxas de condenação desse corte ao abate.

Alguns patógenos entéricos também são considerados endêmicos nos rebanhos brasileiros, causando prejuízos a saúde dos animais, como *Brachyspira hyodysenteriae*, e *Lawsonia intracellularis*⁴¹.

A disenteria suína, enfermidade causada pela bactéria *Brachyspira hyodysenteriae*, provoca diarreia muco-hemorrágica em suínos, com prejuízos significativos na produção animal. As perdas estão relacionadas principalmente à redução da conversão alimentar, alta morbidade da doença (até 90%) e aos custos com tratamento e controle. Prejuízos estimados na cadeia produtiva dos Estados Unidos se aproximam dos US\$ 115 milhões por ano, sendo o custo aproximado de tratamento por animal acometido em torno de US\$ 8,30⁴². Resistência a antimicrobianos utilizados no tratamento já foi relatada em isolados originados de rebanhos brasileiros⁴³, sendo pronunciada para princípios ativos como tilosina e lincomicina.

Por sua vez, *Lawsonia intracellularis* é uma bactéria responsável pela enteropatia proliferativa suína, sendo comumente encontrada em rebanhos suínos ao redor do mundo, como no Brasil, com alta prevalência, variando entre 60%-90%. Prejuízos associados à ocorrência da enfermidade resultam principalmente da redução do GPD, piora na conversão alimentar e aumento da mortalidade no rebanho. Estudos prévios já apontaram prejuízos de £ 2 a £ 7 por suíno acometido no Reino Unido, e de US\$ 1,5 a US\$ 3,0 por leitão desmamado na Dinamarca⁴⁴, resultantes de redução no GPD, entre 18 g e 50 g por animal. Consequentemente, a utilização de antimicrobianos via ração para fins profiláticos e tratamento acaba sendo uma saída para a redução dos prejuízos causados pela enfermidade.

Infecções pelo *Streptococcus suis* também são comuns nos rebanhos brasileiros, sendo apontadas como um dos grandes desafios da atualidade no âmbito sanitário. A enfermidade é conhecida por acarretar meningite, artrite, endocardite, septicemia, poliserosite, pneumonia e morte súbita, com prejuízos claros aos produtores. Outras enfermidades endêmicas, porém, menos estudadas, como as infecções por *Mycoplasma suis*, foram relacionadas com redução na quantidade de leitões desmamados por semana,

39. KLEIN, C.S. et al., 2003; GALDEANO, J.V.B. et al., 2019.

40. HOLMGREN, N., LUNDEHEIM, N., WALLGREN, P. et al., 1999.

41. KONRADT, G. et al., 2020.

42. SCHWEER, W.P. et al., 2019.

43. DANIEL, A.G.S. et al., 2017.

44. JENSEN, H.M., 2006.

queda no número de partos por semana, redução no peso de abate dos lotes acometidos e no GPD⁴⁵. As principais características das enfermidades endêmicas em rebanhos brasileiros estão mostradas de forma detalhada na **Tabela 2** a seguir.

↓ **Tabela 2** - Características etiológicas e clínicas das principais enfermidades endêmicas dos suínos e os principais antimicrobianos utilizados no tratamento brasileiro.

Nome da enfermidade	Agente causador	Sinais Clínicos	Principais prejuízos associados à enfermidade	Principais antimicrobianos utilizados no tratamento	Referências
Enteropatia Proliferativa Suína	<i>Lawsonia intracellularis</i>	Aguda: morte súbita, diarreia com sangue Crônica: diarreia transitória, queda no GPD. Pode ser subclínica	Piora no GPD e conversão alimentar, custos com tratamento e controle, aumento da mortalidade no rebanho	Tilosina, Tiamulina, Valnemulina, Lincomicina, Leucomicina, Avilosina, Clortetraciclina e Oxitetraciclina	Guedes, 2012
Disenteria Suína	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	Anorexia, emagrecimento, diarreia mucohemorrágica, febre, crescimento retardado	Piora no GPD e conversão alimentar, custos com tratamento e controle	Tiamulina, Valnemulina, Doxiciclina, Tilosina e Tilvalozina	Daniel et al., 2017
Pneumonia Enzoótica Suína	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Tosse seca não produtiva, febre, desuniformidade de lote	Pioras no GPD e conversão alimentar, desuniformidade de lotes, suscetibilidade aumentada a infecções secundárias	Tiamulina, Clortetraciclina, Lincomicina, Enrofloxacin, Tilmicosina, Doxiciclina,	Santos et al., 2012a
Pleuropneumonia suína	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Aguda: Febre, prostração, tosse, dificuldade respiratória, sangramentos no nariz e boca. Crônica: tosse	Morte súbita de animais, piora no GPD e conversão alimentar, gasto com tratamento de doentes, aumento da condenação de cortes de carcaça no frigorífico	Cefalosporinas, penicilinas, quinolonas, lincosamidas, macrolídeos	Santos et al., 2012b
Meningite estreptocócica	<i>Streptococcus suis</i>	Anorexia, febre, artrite, tremores, incoordenação, perda do equilíbrio, decúbito lateral, movimento de pedalagem e convulsões	Aumento da mortalidade de leitões e dos custos com tratamento e controle; potencialmente zoonótica	Penicilina, Amoxicilina, Gentamicina, Florfenicol, Fluoroquinolona	Matajira et al., 2020

45. PETRI, F.A.M. et al., 2020; SONALIO, K. et al., 2020.

Devido à alta adaptação desses agentes às condições dos rebanhos nacionais, sua erradicação se torna complexa e estratégias precisam ser delineadas para reduzir o impacto econômico na cadeia produtiva. O fornecimento de antimicrobianos via ração ou água é umas das principais formas utilizadas para prevenção e tratamento de enfermidades dentro dos rebanhos em determinadas fases da produção⁴⁶. As classes de antibióticos mais utilizadas por este ramo a nível mundial são as penicilinas e as tetraciclinas⁴⁷.

Estimativas mostram que o uso de antimicrobianos aumentará em 67% até 2030, motivado principalmente pelo aumento da demanda de proteína animal em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento⁴⁸. Especificamente nos BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul), o aumento previsto é de 99%, sendo sete vezes maior do que o crescimento populacional esperado para esses países⁴⁹.

A rigor, o uso de antibióticos é essencial para a suinocultura e a produção animal em geral, sendo excelente ferramenta disponível no tratamento de enfermidades do rebanho⁵⁰. Apesar de o surgimento de resistência a antimicrobianos ser um processo natural e responsivo ao uso de antibióticos em qualquer escala, sua frequência é aumentada quando esses são utilizados de forma inapropriada, como: tratamentos em massa, uso de princípio ativo não eficaz contra o microrganismo em questão, uso em doses subterapêuticas, aplicações frequentes ou por períodos de tempo inapropriado⁵¹.

Resistência a antimicrobianos já foi relatada em microrganismos como *Streptococcus suis*, *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Lawsonia intracellularis* e *Escherichia coli*, isolados de suínos vivos e/ou carcaças, sendo que parte desses patógenos são zoonóticos, podendo acometer o ser humano⁵².

A *E. coli* é um patógeno que comumente causa infecções urinárias em matrizes e está associado à mortalidade e ao descarte precoce desses animais. Dados alarmantes mostram que no Brasil 98% dos isolados de *E. coli* provenientes de casos de infecção urinária em matrizes apresentava resistência a mais de um antibiótico evidenciando ao impacto que microrganismos resistentes podem ter principalmente para a saúde animal⁵³.

Consequentemente, novas demandas globais vêm exigindo cada vez mais a redução do uso de antimicrobianos na produção animal. Diversos organismos internacionais como OMS, FAO e OIE

46. LEKAGUL, A., TANGCHAROENSATHIEN, V., YEUNG, S. et al., 2019.

47. LEKAGUL, A., TANGCHAROENSATHIEN, V., YEUNG, S. et al., 2019.

48. VAN BOECKEL, T.P. et al., 2015.

49. VAN BOECKEL, T.P. et al., 2015.

50. UNIÃO EUROPEIA, 2015.

51. UNIÃO EUROPEIA, 2015.

52. DANIEL, A.G.S. et al., 2017; MATAJIRA, C.E.C. et al., 2020; RABELLO, R.F. et al., 2020.

53. SPINDOLA, M.G. et al., 2018.

ressaltam cada vez a necessidade da redução de antibióticos e o uso prudente desses medicamentos na produção animal, como forma de controlar o surgimento e desenvolvimento de microrganismos resistentes⁵⁴ que poderiam comprometer a saúde humana.

O uso prudente, ou uso racional, de antimicrobianos consiste basicamente em maximizar a eficácia dos produtos, conseqüentemente reduzindo a presença de resíduos em produtos de origem animal destinados ao consumo humano, bem como o aparecimento de resistência bacteriana. O uso prudente de antimicrobianos na produção animal é apontado como uma das principais saídas para se reduzir o aparecimento de cepas resistentes e, futuramente, levar à reversão da suscetibilidade⁵⁵.

Nesse sentido, a ocorrência de enfermidades endêmicas nos rebanhos tem contribuído para que a suinocultura seja a segunda cadeia produtiva que mais utiliza antimicrobianos na produção animal em valores absolutos (ficando atrás apenas da avicultura), e a primeira quando se relaciona quantidade utilizada por kg de carne produzida nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos⁵⁶. Estudo recente mostrou que o suíno brasileiro está exposto a substâncias antimicrobianas por cerca de 73,7% do período de sua vida, consumindo em média 358,4 mg para cada kg de peso ganho e entrando em contato com sete antimicrobianos diferentes durante sua vida⁵⁷.

Tal cenário expõe a necessidade de alterações na forma como a cadeia produtiva tem enfrentado as enfermidades endêmicas com o uso de antimicrobianos. Dados de estudo realizado na Europa mostra que melhorias na biossegurança e na gestão sanitária do rebanho permitiram a redução do uso de antibióticos em 52% da maternidade ao abate e em 32% no rebanho de reprodutoras, sem alterar a produtividade do rebanho⁵⁸.

Ainda, melhorias na biossegurança do rebanho, dos programas de vacinação, na composição da ração, monitoria da qualidade de água oferecida e no bem-estar animal foram apontadas como responsáveis por redução de 54% no uso de antimicrobianos em leitões desmamados e de 37% em leitões de maternidade, sem que houvesse alteração na incidência de enfermidades endêmicas no rebanho⁵⁹.

O aumento da mortalidade de animais em decorrência das enfermidades do rebanho é constantemente apontado como um dos principais entraves para a redução de antibióticos na produção animal. Entretanto, monitoramento realizado em 70 fazendas de ciclo completo que optaram por reduzir o uso de antimicrobianos associado a reforço de medidas de biossegurança interna/externa, esquema de vacinação e bem-estar animal, mostrou que índices produtivos, como conversão ali-

54. OIE, 2016; MAGNUSSON, U., LANDIN, H., 2021.

55. POSTMA, M. et al., 2017.

56. CUONG, N.V. et al., 2018.

57. DUTRA, M.C. et al., 2021.

58. POSTMA, M. et al., 2017.

59. RAASCH, S. et al., 2020.

mentar, ganho de peso diário e mortalidade em todas as fases, não se alteraram significativamente, sendo que os gastos com melhorias nas áreas citadas não aumentaram⁶⁰.

No Brasil, a utilização de diversos princípios ativos antimicrobianos vem sendo regulamentada ou proibida pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) desde 1998⁶¹. Os antimicrobianos que tiveram seu uso proibido, tanto como aditivos quanto como promotores de crescimento, com o respectivo ano de proibição, foram avoparcina (1998), olaquinox (2004), carbadox (2005), amphenicol (2009), tetraciclina (2009), betalactâmicos (benzil penicilinas e cefalosporinas; 2009), espiramicina (2012) e eritromicina⁶² (2012).

As mais recentes proibições foram o uso de colistina, lincomicina, tiamulina e tilosina como promotores de crescimento, pelo impacto na saúde humana. Entretanto seu uso para fins profiláticos, metafiláticos e terapêuticos seguem sendo permitidos⁶³.

Ainda como resposta a demandas internacionais e a relevância do surgimento cada vez mais frequente de patógenos resistentes a antimicrobianos, o MAPA criou no ano de 2017 o “Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária” (AgroPrevine)⁶⁴. O AgroPrevine possui como objetivo realizar intervenções estratégicas, como educação sanitária, estudos epidemiológicos, vigilância e monitoramento do uso de antimicrobianos, promoção e implementação de medidas de prevenção, controle de enfermidades e do uso racional de antimicrobianos.

As ações propostas pelo programa são de fundamental importância dentro do contexto de Saúde Única, focado na interdependência da saúde humana, animal e do meio ambiente, visto que a problemática das crescentes detecções de patógenos, muitas vezes zoonóticos, resistentes a antimicrobianos é um problema de todas as esferas da saúde e necessita de atenção e medidas efetivas para seu controle.

5.3 Benefícios da saúde no rebanho – AMR

O uso prudente de antimicrobianos exige dois pilares básicos: a monitoria contínua de atividade de agentes infecciosos, e a contínua implementação de estratégias de prevenção e controle de agentes específicos. Com a ausência da gestão precisa e contínua de sanidade, o médico veterinário é obrigado a “trabalhar no escuro”, o que pode resultar em uso indiscriminado de antimicrobianos.

60. COLLINEAU, L. et al., 2017

61. CARDOSO, M., 2019.

62. CARDOSO, M., 2019.

63. BRASIL, 2020.

64. BRASIL, 2017.

É importante ressaltar que a ecologia de agentes infecciosos em rebanhos suínos é muito fluida e, portanto, a situação de hoje pode ser muito diferente de duas semanas atrás ou duas semanas à frente. Similarmente, a prevalência de patógenos varia muito entre salas e barracões dentro de uma mesma granja. Portanto, novamente, a gestão precisa de antimicrobianos requer inteligência sanitária que gere informações rotineiras de atividade de patógenos específicos, assim como a implementação de programas de controle apropriados incluindo fluxo de animais, biossegurança externa e interna, e devida imunização do plantel.

Em termos de impacto econômico, é bem documentado na literatura o fato de que agentes infecciosos impactam negativamente populações de suínos para atingir o pleno potencial genético. Isso resulta em perdas econômicas significativas (**Tabela 3**).

↓ **Tabela 3** - Impacto econômico de algumas enfermidades infecciosas em populações de suínos.

PATÓGENO	CUSTOS	REFERÊNCIA
PRRS virus	US \$ 4.67 / SUÍNO	Holtkamp et al. JSHAP 2013
	US \$ 13.68 / SUÍNO	Neumman et al. JAVMA 2005
	US \$ 74.16 / SUÍNO (camada)	Neumman et al. JAVMA 2005
	US \$ 5.57 / SUÍNO	Haden et al. AASV 2012
Influenza A vírus	US \$ 10.31 / SUÍNO	Donovan, AASV 2012
	US \$ 3.23 / SUÍNO	Haden et al. AASV 2012
<i>M. hyopneumoniae</i>	US \$ 0.63 / SUÍNO	Haden et al. AASV 2012
	US \$ 2.85 / SUÍNO	Schwartz, Leman 2013
	US \$ 4.08 / SUÍNO	Thacker et al. Fac Sheet Pork Information Gateway, 2006
PRRSV + Mh	US \$ 9.69 / SUÍNO	Haden et al. AASV 2012
PRRSV + Influenza	US \$ 10.41 / SUÍNO	Haden et al. AASV 2012
Influenza + Mh	US \$ 10.12 / SUÍNO	Haden et al. AASV 2012
Lawsonia	€ \$ 2-7 / SUÍNO	Mc Orist et al. Vet Rec. 1997
	€ \$ 0.5 - 1 / SUÍNO	Mc Orist et al. Vet J. 2005
	€ \$ >100 / SUÍNO	Mc Orist et al. Vet J. 2005
Disenteria	US \$ 8.3 / SUÍNO	McKean et al. Fact Sheet Pork Information Gateway. 2012

Por que medir o impacto econômico das doenças?

Depende do impacto e da probabilidade de manter os patógenos afastados:

Nada

Controle:
PRRSv, Mh, Lawsonia

Eliminar:
APP, PRRSv, Mh

Probabilidade de infecção?

Biossegurança e biocontenção!

Em casos de surtos agudos de enfermidades infecciosas, independente do agente em questão, fica óbvio para o produtor entender o impacto negativo de patógenos no custo de produção, seja por aumento de mortalidade, diminuição no ganho de peso, redução da eficiência alimentar, ou aumento de custos com intervenções sanitárias. Portanto, medidas de biossegurança, como descritas abaixo (tópico 4), devem ser implementadas visando redução na incidência de surtos agudos.

É importante reconhecer que o Brasil continua livre de importantes agentes infecciosos presentes em outras potências globais na produção de suínos – exemplos notórios incluem o vírus da síndrome respiratória e reprodutiva dos suínos (PRRS), vírus da gastroenterite transmissível dos suínos (TGEV), vírus da diarreia epidêmica dos suínos (PEDV), deltacoronavirus entérico dos suínos (PDCoV), e o vírus da peste suína africana (ASFV). Esse perfil sanitário brasileiro oferece uma vantagem competitiva interessante aos produtores locais e devemos nos orgulhar e continuar trabalhando para manter esse status. Por um outro lado, o fato de serem contaminados com alguns desses agentes “forçaram” muitos países a mais bem estruturar biossegurança e fluxo de produção para incorporar monitoria sanitária frequente, uso de quarentenários, fluxos todos-dentro, todos-fora, segregação da produção em diferentes sítios (isto é, unidade produtora de leitões geograficamente separados de unidades de creche, recria e terminação). Isso permite que o nível de produtividade e lucratividade nesses países sejam equiparáveis ou até melhores do que em nosso país.

No Brasil, talvez porque ainda sejamos “livres” das principais doenças virais que afetam suínos, muitos sistemas de produção ainda têm oportunidades de ajustar tais fatores estruturais. A ausência de quarentena, mistura de origens, fluxos contínuos e sistemas de sítio completo são fatores que favorecem a transmissão de patógenos dentro dos rebanhos, o que favorece a atividade da maioria dos agentes endêmicos como, por exemplo, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Lawsonia intracellullaris*, *Streptococcus suis*, *Glaeserella parasuis*, *Pasteurella multocida*, entre outros. É importante ressaltar que a grande maioria dos agentes infecciosos no Brasil são endêmicos em todos os estados produtores de suínos e, na grande maioria das granjas, com algumas poucas exceções. Assim, é comum a infecção aparentemente subclínica. O que isso quer dizer? Novamente, em surtos agudos é óbvio o impacto produtivo e econômico causado por patógenos, evidenciado por aumento expressivo em sinais clínicos, como tosse ou diarreia, ou alteração em indicadores de produtividade, como mortalidade ou ganho de peso.

Por outro lado, em infecções crônicas de patógenos endêmicos, o impacto econômico é menor, mas não significa que seja não significativo economicamente. Nesses casos, a oportunidade econômica é mais complexa para medir, e em muitas vezes é onde existe maior uso indiscriminado de antimicrobianos. Voltamos assim para os 2 pilares iniciais – a única forma de identificar quais patógenos estão replicando e causando transtornos produtivos, mesmo que pequenos, é usando um plano de monitoria sanitária contínuo. Isso permite o uso estratégico e pontual de intervenções sanitárias e práticas de manejo para prevenir e gerenciar infecções no plantel. Não é raro a identificação de rebanhos onde o impacto econômico é de U\$ 2-3/animal produzido. Nesses casos, a expressão clínica é limitada, mas a infecção é suficiente para impactar negativamente o desempenho produtivo. Exemplos incluem aumento em alguns pontos percentuais de perdas neonatais por infecção por parvovirus, atraso no ganho de peso de 10-15 gramas em infecção por *Mycoplasma hyopneumoniae* ou *Lawsonia intracellullaris*, ou aumento em 2 pontos percentuais de mortalidade na creche em função de infecção por *Streptococcus suis*.

Veterinários devem, portanto, medir as consequências na produtividade e no custo de produção provocadas por patógenos endêmicos, causando impacto aparentemente subclínico. O gerenciamento sanitário desses desafios permite que os suínos atinjam o potencial genético sem uso indiscriminado de antimicrobianos. O uso de antimicrobianos deve ser pontual e mirando desafios específicos, e não como algo para “melhorar a saúde geral do rebanho”.

Outros benefícios de gestão sanitária de precisão, levando à menor atividade de agentes infecciosos e uso prudente de antimicrobianos, incluem a maior consistência na produtividade, o que conduz a melhor utilização das instalações, o melhor uso da mão de obra nas granjas, que pode ser direcionada para a melhoria de processos e auditorias de biossegurança e bem-estar animal, ao invés de remoção de carcaças, e redução na demanda de destinação de animais mortos.

5.4 Estratégias e procedimentos de biossegurança

A biossegurança abrange todos os aspectos relacionados à prevenção da entrada e disseminação de patógenos em um grupo de animais, podendo ser dividida em duas partes: a biossegurança externa, que está relacionada à prevenção da entrada de patógenos em um rebanho; e a biossegurança interna, relacionada à disseminação de patógenos endêmicos entre os animais de mesmo rebanho. Supõe-se que níveis mais elevados de biossegurança levam à melhoria da saúde e da produtividade animal e à redução do uso de antimicrobianos, que são características importantes da produção animal sustentável⁶⁵.

5.4.1 Localização da unidade de produção

A localização de uma unidade de produção pode influenciar a ocorrência de doenças, principalmente as transmitidas pelo ar, por gotas de aerossóis, como o *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Mycoplasma hyosynoviae* e *Streptococcus suis*⁶⁶. Além da possibilidade de transmissão por aerossóis, é importante considerar a migração de pragas entre propriedades, pois é conhecida a capacidade de moscas e roedores percorrerem longas distâncias e, dessa forma, levar agentes infecciosos de um rebanho para outro. A topografia, presença ou não de vegetações nativas e temperatura média da região também devem ser considerados, antes de tomar a decisão em relação à escolha do local.

→ Critérios para escolha do local

O Brasil é livre de algumas enfermidades que impactam negativamente a produção e o comércio de carne suína em todo o mundo, como por exemplo a síndrome reprodutiva e

65. RIBBENS, S., et al., 2008.

66. MUIRHEAD, M.R., ALEXANDER, T.J.L., 2001.

respiratória dos suínos (PRRS) e a peste suína africana⁶⁷ (PSA). Esse fato pode ser justificado pelas características geográficas do país, como a Amazônia, o Pantanal e os Pampas, que funcionam como uma grande barreira natural e auxiliam no isolamento de granjas suinícolas dentro do território nacional. Portanto, a manutenção de um bom status sanitário do rebanho está intimamente relacionada com a localização das granjas⁶⁸.

Sabe-se que, em um raio de 2 a 3 km, a transmissão do *Mycoplasma hyopneumoniae*, PRRSv, coronavírus e influenza A é significativamente importante. Já no caso dos vírus da doença de Aujeszky e da febre aftosa, a transmissão pode ocorrer em distâncias acima de 9 km. Pelas evidências de campo, acredita-se que o PCV2 também seja transmitido a longas distâncias⁶⁹.

É essencial que durante o planejamento da construção de novas granjas, seja cuidadosamente avaliado o local, considerando as atividades que são desenvolvidas num raio de até 10 km, a densidade de suínos na região, o tamanho da granja de suínos mais próxima, os padrões de temperatura e umidade da região, a direção dos ventos predominantes, a disponibilidade de água em quantidade e qualidade adequadas e a quantidade de dejetos gerados pelo sistema de produção de suínos na própria granja ou na vizinhança, além da distância da granja em relação a estradas primárias e secundárias⁷⁰.

Empresas de genética de suínos têm adotado critérios rigorosos em relação às escolhas de regiões para construção das granjas núcleo, multiplicadoras e unidades de disseminação de genes. Antes de todo o processo de concepção do empreendimento, são realizadas avaliações de biossegurança em relação à localização das regiões previamente escolhidas. A partir dos escores gerados, eleger-se ou não o local para se instalar a unidade. As metas de pontuação a serem alcançadas são de acordo com a importância econômica do rebanho que irá povoar aquela granja em questão. Dentre os principais critérios avaliados, estão a distância mínima em relação a outra granja de suínos, número de cabeças de suínos dentro do raio de 2 km, entre 2 km e 5 km e 5 km a 10 km, distância de vias públicas e estradas próximas em que passam veículos de transporte de animais, clima da região, dentre outros⁷¹.

A escolha da localização da unidade de produção a ser construída deve ser considerada um fator de peso em relação aos demais no que tange o risco de introdução de enfermidades.

67. DUTRA, M.C., 2017

68. BARCELLOS, D. et al., 2008.

69. BARCELLOS, D. et al., 2008; SOBESTIANSKY, J. & BARCELLOS, D., 2007..

70. AGROCERES PIC, 2021.

71. DESROSIERS, R., 2011.

5.4.2 Instalações necessárias para boas práticas de biossegurança

As condições das estruturas que dão acesso ao interior das unidades são consideradas fundamentais para a eficiência e garantia da execução dos procedimentos de biossegurança. Sabemos que nem todas as pessoas irão seguir à risca as exigências colocadas pela granja, porém as instalações têm um papel crucial na redução do número de eventos de risco, que acontecem diariamente. Um exemplo prático são barreiras físicas, para bloquear a passagem, placas de “proibida a entrada” e orientativas, sobre os procedimentos a serem executados, e uso de diferentes cores para delimitação das áreas suja, intermediária e limpa. Normalmente as pessoas tendem a entrar no chamado “modo automático” de raciocínio deixando, em muitas das vezes, de fazer procedimentos de extrema importância nas barreiras, só se dando conta do erro após ter entrada na área limpa. No caso dos vestiários, esses equívocos acontecem com muita frequência, como troca errada de calçados, entrada com objetos não autorizados, passar diretamente pela área do banho, fluxo bidirecional, dentre outros. Nos embarcadouros, outra instalação importantíssima para execução correta dos procedimentos de biossegurança, temos erros, como avanço dos motoristas às áreas proibidas, fluxo multidirecional dos animais, quando inexistem portões posicionados entre as áreas, intermediária e limpa para bloquear que funcionários da granja acessem a carroceria dos caminhões, etc.

A Quarentena é uma instalação fundamental que deve ser considerada quando se tem um planejamento de entrada de reposição externa do plantel de matrizes. Deve estar em uma distância de pelo menos 1.000 m de qualquer outra granja de suínos e totalmente independente da granja de recebimento, em relação a funcionários, instalações, materiais e utensílios. Procedimentos rigorosos de limpeza, desinfecção e tempo de vazio sanitário devem ser respeitados, para impedir a contaminação entre lotes⁷².

Portanto, é fundamental que haja um profissional da biossegurança na discussão do desenvolvimento do projeto de uma nova granja, pois somente ele terá a visão de como devem ser as estruturas para possibilitar as práticas corretas.

5.4.3 Entrada de pessoas

Originalmente, o conceito de biossegurança dava foco principalmente na reposição de suínos de reprodução, ou seja, a importância do status sanitário da origem desses animais e a utilização de quarentenas para recebimento. Todavia, com os avanços dos estudos epidemiológicos, verificou-se que havia um enorme risco de introdução de novas doenças no plantel, pela entrada de pessoas, como visitantes e até mesmo funcionários os quais executam o maior número de eventos de risco, diariamente⁷³.

→ Controles de entrada

O vazio sanitário exigido pela unidade de produção é a primeira etapa a ser respeitada quando se recebe a autorização para visitar a granja. Deve-se orientar todo visitante sobre

72. MEERBURG, B.G., SCHOELITZ, B., 2018.

73. GALVIS, J.A. et al., 2021.

o tempo exigido de vazio sanitário, levando em consideração o último contato com suínos, qual tipo de granja ou país foi visitado, lavagem e desinfecção do veículo que irá chegar até a barreira da granja, utilização de propés ao descer do veículo até o vestiário e uso das salas e câmaras de descontaminação, caso tenha necessidade de entrar com equipamentos de trabalho. A primeira barreira física que deve ser encontrada pelo visitante é a porta do vestiário, que deve estar fechada e com placa de proibida a entrada. Assim que autorizada a entrada, o primeiro item a ser retirado é o calçado, que deve permanecer coberto pelo propé e antes do banco, que precisa estar posicionado de formas a evitar a passagem direta aos chuveiros.

Toda a área que antecede os chuveiros é considerada “área suja” e precisa ser sinalizada pela cor vermelha, indicando o limite entre ela e a área intermediária (chuveiros). Ainda na área suja, logo após os bancos, as roupas devem ser retiradas na sua totalidade, assim como os adornos e guardados no armário, de acordo com as placas orientativas. Assim que entrar nos chuveiros (área intermediária indicada pela cor amarela), a pessoa deve encontrar sabonete líquido, shampoo, escova para as unhas, água aquecida e em bom volume, além de placas orientando como deve ser feito o banho. Após o banho, roupas limpas, toalhas e chinelos devem estar separados na área limpa (sinalizada pela cor verde). Após esse procedimento, a pessoa não poderá mais retornar à área suja para buscar algo que esqueceu. Se isso ocorrer, todo procedimento de banho deverá ser realizado novamente.

Com o trabalho finalizado, a pessoa deverá tomar banho novamente (motivo - biocontenção), voltar para a área limpa e se secar, deixando a toalha, chinelos e toda roupa na área limpa, conforme placa orientativa de saída afixada na área limpa.

Portanto, todas as pessoas que entram no complexo, independente de terem contato ou não com o plantel de suínos, estão sujeitas às normas e aos procedimentos de biossegurança. A entrada de pessoas não essenciais para as operações diárias da unidade de produção não é permitida e, mesmo prestadores de serviços e técnicos de manutenção, devem obter autorização de visita do gerente da granja⁷⁴.

→ Critérios para contratação de funcionários

A maioria das granjas de suínos apresentam alta rotatividade de colaboradores e muitas vezes, quando o gerente tem pressa em contratar, pode passar despercebido por situações importantes de biossegurança. Durante o processo de seleção de funcionários para trabalhar nas unidades de produção é imprescindível que uma pergunta seja feita: “Você possui suínos em casa ou mora com alguém que trabalha em outra granja?” Trabalhos investigatórios sobre as causas que levaram à contaminação por PRRS em granjas nos EUA têm mostrado forte suspeita em relação a essa rota de transmissão⁷⁵. Devemos ter consciência que falhas podem ocorrer diariamente e com os funcionários não é diferente, muito pelo contrário, pelo fato de eles fazerem todos os dias, a chance de se equivocar ou não querer fazer existe e, portanto, devem ser consideradas.

74. SILVA, G. et al., 2018

75. DEE, S.A. et al., 2018.

5.4.4 Veículos

As granjas são, na sua maioria, distantes das cidades e todos os veículos que se aproximam, de alguma forma, do complexo devem ser considerados riscos para o rebanho. Veículos também são considerados carreadores de agentes, quando são utilizados para visitar várias propriedades, principalmente quando seus interiores não são lavados e desinfetados. Os principais veículos que precisam chegar até a granja são os carros e motos dos colaboradores, caminhões de animais (descarte, leitões, abate), de ração, de sêmen, de alimentos, de dejetos, de lixo, de manutenção, dentre outros. A cerca perimetral deve ser a barreira física para impedir o ingresso de qualquer um deles, protegendo a área onde estão os animais.

É considerado unânime entre os especialistas a enorme relação entre o número de repetições dos eventos de risco e a probabilidade de contaminação das granjas. Quando ocorre uma contaminação de um rebanho, alguma falha ocorreu e repetidas vezes. Para se conseguir a redução de riscos é fundamental que se faça um estudo de redução dos eventos considerados de risco, como por exemplo nº de carregamentos/semana, nº de visitantes/semana, nº de entregas de insumos e assim por diante.

→ Veículos de carregamento de animais

O veículo que traz maior risco a granja certamente é o caminhão vindo do frigorífico para buscar descartes ou lotes de abate. Para estes, a atenção deve ser redobrada. A orientação do motorista, auditoria da qualidade da lavagem e vazão sanitário de 24 horas são ações de mitigação de risco importantíssimas para reduzir a probabilidade de contaminação do embarcadouro e, por conseguinte, os corredores e o interior dos galpões. As divisões claras das áreas limpa (verde), intermediária (amarela) e suja (vermelha) por cores (no corrimão dos corredores) e delimitações com portões são fundamentais para um bom manejo de embarque, impedindo assim o retorno daqueles animais que já pisaram na carroceria do caminhão. Os colaboradores eleitos para ficar em cada área também devem respeitar as delimitações. Ao final do embarque, a pessoa que estiver na área intermediária deve sair por fora da cerca perimetral e realizar todo o processo de entrada no vestiário novamente para ter acesso à granja. Já aquele funcionário que teve contato com a carroceria do caminhão deve fazer trabalho externo naquele dia e só retorna à granja no dia seguinte.

→ Veículos dos veterinários e técnicos

Veículos de técnicos devem seguir a pirâmide de fluxo de produção, sempre visitando no início da semana as UPLs, e fluxos de maior status sanitário, seguido de creches e terminações. As lavagens frequentes devem ser consideradas para redução máxima das cargas contaminantes que porventura podem estar nos calçados e nos tapetes dos veículos.

→ Veículos de entrega de ração

As fábricas de ração podem ser consideradas um risco para as unidades, pois é um ponto de encontro de inúmeros caminhões diariamente, tanto para entrega de insumos como para expedição. Por isso que medidas de biossegurança também devem ser empregadas em todo o processo de fabricação, para evitar a disseminação de patógenos pelas granjas atendidas (detalhes no tópico 4.5.1. Procedência da ração e ingredientes para a fábrica). Muitas entre-

gas são realizadas em granjas próximas e o caminhão retorna mais de uma vez por dia para buscar ração, podendo ter o seu exterior contaminado em algum momento.

Os motoristas dos caminhões de ração também são potenciais carreadores e, portanto, devem ser orientados a utilizar os procedimentos exigidos ao chegar na granja, como o uso de propés sempre que descerem da cabine para fazer o descarregamento nos silos, mesmo estando fora da cerca perimetral, e não ter contato com nenhum funcionário no interior da cerca. Assim como os motoristas de outros veículos, os propés devem ser descartados dentro da cabine, em lixo específico com bom fechamento.

5.4.5 Entrada de equipamentos e suprimentos em geral

Todas as unidades de produção de suínos ou sêmen possuem uma rotina de recebimentos de suprimentos que terão ou não contato com os animais. São eles, ferramentas, produtos veterinários, materiais de escritório, artigos para limpeza, manutenção em geral, eletrônicos, alimentos, dentre outros. Desde que se prove o contrário, tudo o que entra no complexo deve ser considerado como contaminado e, portanto, precisa passar por ações de mitigação de risco. Para se obter um bom processo de descontaminação, deve-se avaliar a origem dos itens, risco de contaminação por agente específico e capacidade de obter sucesso ao descontaminar.

As salas e câmaras de descontaminação são os locais onde devem ser realizados os processos, seguindo o procedimento operacional padrão, que deverá estar afixado ao lado das portas, tanto na área suja quanto na área limpa, juntamente com a ficha de controle de utilização, em que deverá constar nome do operador/responsável, data/hora de colocação dos materiais na prateleira, descrição dos itens e assinatura.

A sala de descontaminação (fumigador) é o local onde devem ser passados todos materiais e produtos que precisam ingressar, exceto sêmen, alimentos e pequenos objetos, que serão passados pelo transbordo específico de sêmen e câmara de descontaminação. A sala deve conter prateleiras vazadas, dividindo o local de uma parede a outra (delimitando área suja, intermediária e limpa), servindo como barreira física, impedindo a passagem de pessoas (tráfego cruzado) e para disposição dos produtos, colaborando para ação completa do desinfetante. Pinturas das áreas também são recomendadas, com o intuito de comunicar ao usuário que há procedimento a ser seguido (área suja – vermelho; área intermediária (prateleira) – amarelo; área limpa – verde). Todos os itens que irão sofrer o processo devem estar livres de matéria orgânica. Caixas de papelão e embalagens maiores, como isopor e sacos plásticos devem ficar na área suja e descartados em lixos fora da cerca perimetral da granja. Em relação a materiais em que sua extensão, seu peso e tamanho não possibilitem passar pela sala de descontaminação, é importante que eles sejam submetidos à aplicação de desinfetante em toda a sua superfície, com a ajuda de bombas costais ou atomizador.

Outro local de passagem é a chamada câmara de descontaminação, utilizada para entrada de alimentos, objetos menores, que podem ser descontaminados por luz ultravioleta (UV-C). Devem possuir portas duplas e o tamanho deve ser avaliado de acordo com a demanda da unidade. Existem equipamentos específicos disponíveis no mercado, regulamentados em relação à segurança do

trabalho e à garantia da execução automática do processo. O processo deve ser de no mínimo 10 minutos, respeitando um comprimento de onda de 254 nm da luz UV-C e os cuidados de exposição dos funcionários deve ser considerado para evitar acidentes de queimaduras.

Quanto a entrada de doses de sêmen, faz-se necessário ter um transbordo específico, possibilitando que o entregador deposite a bolsa dentro do transbordo, pela área suja, e outro colaborador, com as mãos já higienizadas, na área limpa, aplique álcool 70% spray sobre a bolsa antes de ingressar com as doses na conservadora. **ATENÇÃO! Nunca passe as doses de sêmen pela câmara de descontaminação de UV-C ou sala de descontaminação.**

→ 5.4.5.1. Procedência da ração e ingredientes para a fábrica

Quando pensamos na biossegurança da unidade de produção, devemos analisar todas as rotas que os patógenos podem fazer para entrar no rebanho, não descartando nenhuma possibilidade. De que adianta termos controles rigorosos de pessoas, veículos, suprimentos, embarque e desembarque, cercas perimetrais reforçadas, dentre outras, se não olharmos para o principal produto que chega diretamente na boca dos animais, a ração. Em tempos de desafios sanitários globais, causados por vírus de altíssima resistência, como o vírus da peste suína africana (PSA), temos que considerar a fábrica de ração como um ponto de extrema atenção. Estudos conduzidos pelo pesquisador Scott Dee, a partir de modelos de envio transfronteiriço de ingredientes de ração, demonstraram a resistência dos principais vírus de impacto na suinocultura em diferentes ingredientes desse produto, considerando alterações de temperatura e umidade, que acontecem normalmente durante o transporte marítimo. Vírus da febre aftosa, PSA, peste suína clássica, PRRS, PED, SVA, dentre outros, estavam contemplados nesse trabalho e a maioria apresentou alta resistência nos principais ingredientes utilizados na fabricação das rações⁷⁶.

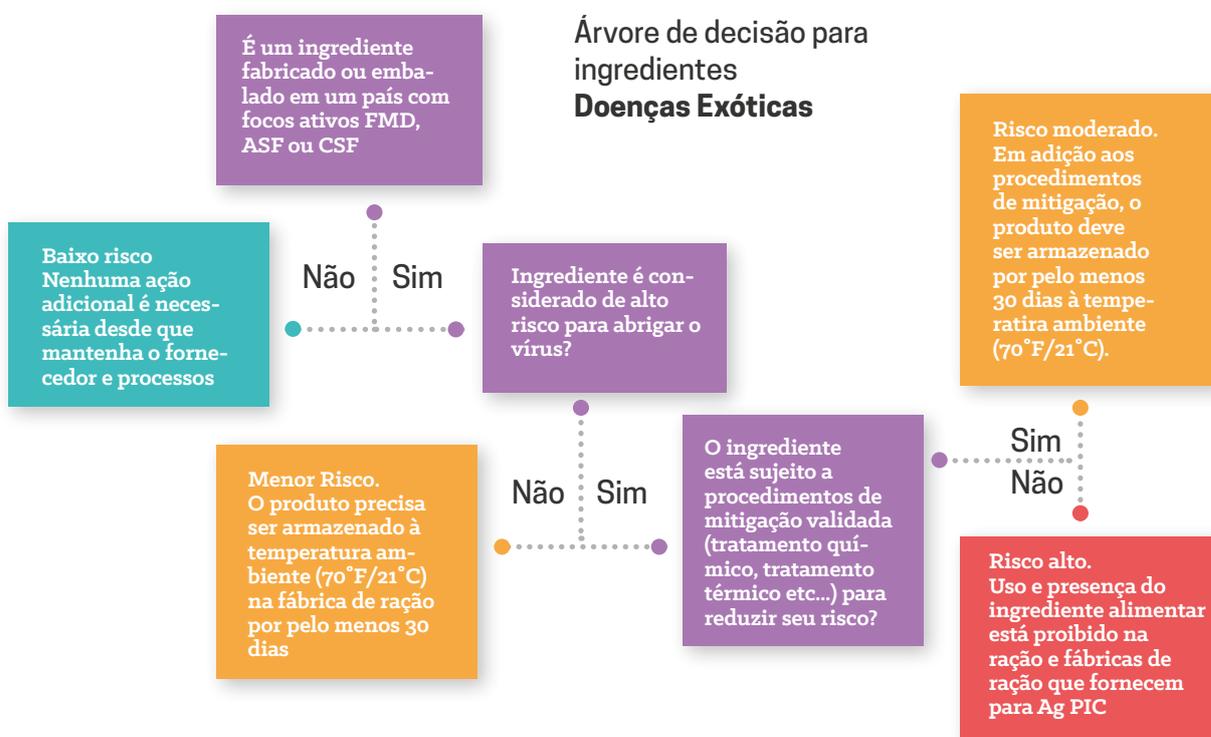
Com o aumento da indústria suinícola nos principais países produtores de suínos nas últimas décadas e, conseqüentemente, alta da densidade de granjas em determinadas regiões, fizeram com que surtos frequentes acontecessem de forma mais intensa, assim como o aprimoramento da biossegurança. Estudos começaram a ser realizados para entender a participação da fábrica de rações nas contaminações de granjas que possuíam uma boa biossegurança. Nos últimos anos grupos de pesquisas da Universidade de Kansas nos EUA têm realizado inúmeros estudos relacionados à presença de contaminações em diferentes pontos da linha de produção, indicando possíveis rotas de patógenos por meio de motoristas, veículos de transporte de ração, colaboradores da fábrica e superfícies de contato ou não com o produto acabado⁷⁷. Gebhardt e outros⁷⁸ demonstraram que a contaminação de fábricas pelo vírus da PSA teve como principal contribuição a movimentação de pessoas e veículos de ração.

76. PATTERSON, G. et al., 2019; NIEDERWERDER, M.C. et al., 2019.

77. GEBHARDT, J.T. et al., 2021.

78. DEE, S.A et al., 2020.

Dentre as estruturas e procedimentos de biossegurança em uma fábrica, estão: 1. Rotas independentes para veículos de colaboradores e chegada de insumos, impedindo que haja fluxo cruzado com a expedição; 2. Procedimento para os motoristas, tanto na fábrica quanto nas entregas nas propriedades, como por exemplo a proibição de descer da cabine e, quando for necessário, utilizar o propé, descartando dentro de um saco de lixo, com bom fechamento, no interior da cabine. 3. Procedência dos ingredientes e ações de mitigação de risco para produtos importados (Figura 1); 4. Divisão clara das áreas de estoque, produção e expedição, impedindo fluxo cruzado de colaboradores; 5. Controle da entrada de pessoas, com divisão clara das áreas suja, intermediária e limpa, e troca de roupas e calçados para todos o que acessam o interior do estabelecimento.



↑ **Figura 1** - Árvore de decisão para ingredientes utilizados nas fábricas.

Fonte: Programa de Biossegurança - BioShield/ Agrocere PIC (2021)

As entregas devem seguir a ordem de importância das granjas, do ponto de vista sanitário, ou seja, as primeiras a receberem na semana devem ser as UPLs, seguidas das creches e terminações. Ao chegar na propriedade, placas indicando por onde o caminhão deve passar precisam estar em destaque e visíveis. A cerca perimetral deve ser respeitada, servindo de barreira física entre a estrada de acesso e os galpões.

Alguns processos de inativação de patógenos diretamente na ração podem ser empregados em situações de alto risco. Inativação química com o uso de formaldeído ou ácidos orgânicos e tratamento térmico, sendo este o de maior custo. Estudos demonstraram sensibilidade de vírus, como

o da PED, PRRS e SVA, com a inclusão de ácidos orgânicos e blends na ração. Em conclusão, a maioria dos aditivos avaliados mitigaram os efeitos de PRRSV 174, PEDV e SVA em rações contaminadas, resultando em melhor saúde e desempenho dos animais⁷⁹.

→ **5.4.5.2. Sala e câmara de descontaminação para entrada de equipamentos, suprimentos e sêmen**

Toda unidade de produção deve contar com um protocolo, por escrito, específico para a entrada de equipamentos e suprimentos. Esse documento deve estar afixado na parede da sala de descontaminação (fumigador), câmara de descontaminação e transbordo de sêmen, tanto na área limpa quanto na suja. Esses são os três pontos de passagem utilizados para a entrada de suprimentos em geral, e sêmen. Todos eles devem ser projetados para impedir o tráfego cruzado entre a área suja e a área limpa. No caso da sala de descontaminação, como há possibilidade de passagem de pessoas, é recomendado o uso de prateleiras vazadas, funcionando como barreiras físicas para impedir a circulação de pessoas (**Figura 3**). Já a câmara de descontaminação é pequena e serve para passagem de itens de escritório e artigos pessoais previamente autorizados, além de alimentos. Utiliza-se luz ultravioleta conforme será descrito neste capítulo. O transbordo de sêmen é exclusivo para recebimento de doses e deve contemplar conservadora no lado da área suja, caso as entregas sejam feitas fora do horário comercial. Os processos de descontaminação devem considerar as seguintes questões:

- Procedência dos materiais a serem descontaminados;
- O possível risco de contaminação que o material tem para os animais;
- Possibilidade de conseguir descontaminar os materiais de forma eficiente;
- Uso de processo de descontaminação por tempo de vazio sanitário (inativação natural de patógenos). Esse método consiste em estocar os materiais por um tempo de pelo menos sete dias a 21 °C para buscar a inativação de patógenos que possam estar dentro dos suprimentos. Dessa forma, o processo subsequente será somente a aplicação de desinfetantes para efetuar o processo na superfície.

As diretrizes gerais para entrada de materiais e equipamentos estipulam:

- Materiais cujo tamanho ou peso não permitam a entrada através da sala de descontaminação, que sejam passados mediante aplicação de desinfetantes em toda a sua superfície, de acordo com a recomendação da equipe de serviços veterinários da empresa.
- Telefones celulares e outros dispositivos eletrônicos pessoais não devem ser autorizados a entrar na unidade de produção, sendo sugerido um aparelho exclusivo para uso na área limpa. Outros itens considerados essenciais pelos colaboradores, como por exemplo, alimentos, dispositivos médicos, dentre outros, devem ser aprovados, previamente, pelo gerente, para ingressar na unidade.

79. KIJLSTRA, A. et al. 2008.

- A entrada de alimentos de origem suína deve ser proibida;
- Itens a serem usados na área limpa dos vestiários devem entrar na unidade de produção após passar pelo processo de descontaminação;
- Não devem ser permitidas as entradas de embalagens e caixas de papelão ou sacos de papel na unidade de produção. Tais itens devem ser descartados na área suja da sala de descontaminação;
- Todos os itens que entrarem na sala de descontaminação devem estar livres de matéria orgânica;
- Todos os itens com entrada aprovada devem passar por um dos processos de descontaminação:
 - I. Sala de descontaminação em que os itens devem ser descontaminados com gás de formaldeído ou spray/névoa com desinfetante aprovado pelos serviços veterinários da empresa, por pelo menos, 1 hora de contato, em uma única camada (sem empilhá-los), em prateleiras com fundo aberto, permitindo a exposição de todas as superfícies com o desinfetante;
 - II. Câmara de descontaminação de luz UV-C (comprimento de onda 254 nm) com tempo de exposição de, no mínimo, 10 minutos.
 - III. Transbordo de sêmen com spray ou lenços desinfetantes, aplicados com álcool 70%, respeitando tempo de contato de, no mínimo, 10 minutos.

Importante lembrar que:

- Os desinfetantes aprovados devem seguir as recomendações de diluição do fabricante;
- Suprimentos não devem ser estocados por mais de 24 horas, após o processo de descontaminação.
- Manter registros do processo de descontaminação: responsável e descrição dos suprimentos, data e hora da colocação dos materiais na sala, câmara e transbordo de sêmen, e da entrada na unidade de produção.

Em determinadas situações, itens considerados especiais precisarão entrar na unidade e estes não podem ser expostos ao desinfetante diretamente. Por exemplo: eletrônicos, aparelhos de ultrassom e materiais utilizados para a produção de doses inseminantes. Para a entrada desses itens, deve-se utilizar a câmara de descontaminação com prévia aprovação da gerência da unidade.

5.4.6 Controle de pragas

A disponibilidade constante de água e alimentos, bem como as diversas opções de abrigo, tornam as granjas de suínos altamente susceptíveis à presença de pragas, como aves, ratos, ratazanas e outros pequenos mamíferos⁸⁰. Além disso, a superlotação das instalações, associada às falhas na higiene, tornam os sistemas de produção ainda mais atraentes para os animais sinantrópicos. Portanto, o controle de pragas é um dos pilares da biossegurança de uma granja de suínos⁸¹.

80. LOVERA, R. et al, 2015.

81. AGROCERES PIC, 2021.

Todo o complexo deve seguir um plano de controle de pragas para roedores, larvas e insetos. Além disso, as instalações devem ter proteção contra a entrada de pássaros⁸². Para garantir a efetividade do plano, diversas medidas precisam ser empregadas continuamente, entre elas podemos destacar:

- I. Todos os colaboradores são responsáveis pelo controle de roedores na área limpa do galpão, devendo relatar o aumento de sua presença nas instalações e a ausência de iscas;
- II. É recomendado que o controle externo de roedores (área suja) seja realizado por uma empresa especializada, em condições de cumprir o programa de uma forma biologicamente segura. Caso seja realizado pelos próprios colaboradores, esse controle deve ter, no mínimo, uma estação de isca posicionada a cada 15 m em torno do perímetro das instalações, e uma estação na área de descarte de animais mortos (composteira);
- III. As estações de iscas devem ser verificadas, pelo menos, uma vez por mês, para garantir sua funcionalidade e a sua viabilidade;
- IV. Os protocolos de controle de insetos devem ser aplicados em todo complexo, a fim de impedir uma possível infestação na área de descarte de animais mortos. Além da aplicação de inseticida nas instalações, é importante evitar a presença de água parada em todo o complexo;
- V. O controle de larvas e insetos deve ser realizado, periodicamente, por uma empresa especializada, através da aplicação de inseticidas;
- VI. Deve-se manter um registro da data em que as iscas de roedores foram colocadas, tanto na área interna, quanto na externa do complexo;
- VII. É importante realizar a manutenção periódica das redes de proteção contra a entrada de aves na unidade de produção.

→ 5.4.6.1 Doenças que podem ser transmitidas

Vários estudos destacam o papel das pragas como vetores de doenças bacterianas, virais e parasitárias. Relacionando-as com a ocorrência de surtos de determinadas doenças em granjas de suínos⁸³.

Os roedores estão associados à transmissão de pelo menos 32 doenças aos homens e animais. Em granjas de suínos, diversos agentes etiológicos, como *Bordetella bronchiseptica*, *E. coli*, *Leptospira*, *Rotavirus*, *Salmonella spp.*, *T. gondii*, *Lawsonia intracellularis* e *B. hyodysenteriae*, já foram detectados em ratos e camundongos⁸⁴.

Em um levantamento epidemiológico realizado no Reino Unido, foram capturados ratos silvestres (*Rattus norvegicus*) de 11 granjas de suínos; nesses animais foram isoladas 13 espécies de agentes patogênicos zoonóticos e 10 não zoonóticos, demonstrando que ratos silvestres atuam como vetores de microrganismos patogênicos e, além de representarem um sério risco à saúde dos suínos, também representam risco à saúde dos funcionários das granjas⁸⁵.

82. SALCEDO, I.M. et al., 2021.

83. BARCELLOS, d.e.s.n et al., 2008 SOBESTIANSKY, J., 2002.

84. WEBSTER, J.P., MACDONALD, D.W. 1995.

85. MUÑOZ-ZANZI, C. et al., 2014.

Em relação à leptospirose, os pequenos roedores são classificados como hospedeiros de manutenção, porque geralmente são portadores assintomáticos e podem apresentar leptospirúria intermitente por um período consideravelmente longo e até mesmo de maneira vitalícia, possibilitando a manutenção da bactéria no ambiente e a contaminação de novos animais⁸⁶, representando risco tanto para os suínos quanto para os funcionários nas unidades de produção⁸⁷.

Em um estudo realizado por Songer e outros em 1983⁸⁸, títulos de microaglutinação para os sorovares de *Leptospira autumnalis*, *ballum*, *bratislava*, *canicola*, *hardjo* e *icterohaemorrhagiae* foram detectados em roedores capturados de duas granjas de suínos.

A *Brachyspira hyodysenteriae* já foi isolada do intestino grosso de roedores de três granjas positivas para a disenteria suína. Sabe-se também que camundongos inoculados experimentalmente com *B. hyodysenteriae* eliminam o organismo em suas fezes por até 180 dias após a inoculação, e suínos expostos às fezes desses roedores infectados desenvolveram quadro clínico clássico da doença após 11-13 dias⁸⁹.

A *Lawsonia intracellularis* (*L. intracellularis*) é uma bactéria intracelular que causa enteropatia proliferativa em várias espécies animais, sendo considerada um patógeno de suínos economicamente importante. A prevalência de *L. intracellularis* em ratos capturados em granjas de suínos endêmicas para essa doença foi muito alta. Verificou-se ainda que os roedores capturados, que testaram positivos, eliminavam um grande número de bactérias pelas fezes, aumentando a pressão ambiental de infecção⁹⁰. A eliminação fecal de *L. intracellularis* em roedores inoculados experimentalmente persistiu por até 21 dias e os animais apresentaram lesões histológicas discretas. Portanto, os roedores podem ser um importante reservatório de *L. intracellularis* e o controle dessa praga é importante em programas de erradicação dessa doença do plantel⁹¹.

Em um estudo realizado por Kijlstra e outros em 2008⁹², avaliou-se a importância dos roedores no ciclo de transmissão do *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Em três granjas de suínos, nas quais havia infestação de roedores, realizou-se o controle integrado de pragas por quatro meses e uma análise longitudinal de sete meses da soroprevalência de *T. gondii* em suínos de abate. A soroprevalência inicial variou entre 8% e 17%. Após quatro meses do programa de controle de roedores, a infecção por *T. gondii* estava ausente em duas das três granjas investigadas. Esse estudo enfatiza o papel de roedores na transmissão de *T. gondii* para suínos.

86. LOVERA, R., FERNÁNDEZ, M.S., CAVIA, R., 2015; SALCEDO, I.M. et al., 2021. et al., 2021.

87. SONGER, J.G. et al., 1983.

88. JOENS, L.A., KINYON, J.M., 1982.

89. COLLINS, A.M. et al., 2011.

90. COLLINS, A.M. et al., 2011.

91. KIJLSTRA, A. et al., 2008.

92. HUR, J.; JAWALE, C.; LEE, J.H., 2012.

As bactérias do gênero *Salmonella* são bacilos gram-negativos, anaeróbios facultativos e possuem flagelos peritríquios⁹³. É uma das principais doenças transmitidas aos suínos por pragas, principalmente por roedores⁹⁴.

As aves entram nas granjas de suínos em busca de alimento, e podem transmitir tuberculose aviária, gastroenterite transmissível (TGE), disenteria suína, erisipela, criptosporidiose e paratuberculose. Esses e outros agentes infecciosos podem ser transportados nos pés das aves ou dentro do seu aparelho digestório⁹⁵.

Um trabalho realizado por Barber e outros⁹⁶, em 2002, objetivou identificar os compartimentos ecológicos da *Salmonella* spp. dentro dos sistemas de produção de suínos, para identificar fontes potenciais de infecção. Os gatos estavam entre os compartimentos ecológicos mais abundantes de *Salmonella*.

Um estudo realizado no norte da Espanha investigou a prevalência de *Salmonella* spp. em 205 aves e mamíferos selvagens. A prevalência da bactéria foi de 8,5% em aves⁹⁷.

A *B. hyodysenteriae* foi isolada em fezes de cães inoculados experimentalmente, e suínos alimentados com as fezes desses cães desenvolveram o quadro clínico da doença⁹⁸.

Os gatos também estão entre os compartimentos ecológicos mais abundantes de *Salmonella*⁹⁹.

A ausência de um programa de controle de pragas pode resultar em grandes infestações, mantendo a transmissão da *Salmonella* spp. ativa entre os suínos¹⁰⁰. Portanto, a implementação de medidas de biossegurança, o controle de pragas dentro das instalações, bem como a manutenção de um programa de limpeza e desinfecção, é medidas essenciais para o controle da bactéria nos estabelecimentos¹⁰¹.

Os animais de companhia podem transmitir patógenos causadores da disenteria suína, brucelose e toxoplasmose. Os animais silvestres podem carrear brucelose, leptospirose, PSC, PSA e Aujeszky. Os pássaros podem ser portadores das bactérias *Bordetella* sp. e *Mycobacterium* sp. Mas também há

93. BELTRÁN, J.S.H et al., 2012; KICH, J.D. et al., 2005

94. BARCELLOS, D.E.S.N. et al., 2008.

95. BARBER, D.A. et al., 2002.

96. MILLÁN, J. et al., 2004.

97. SONGER, J. G. et al., 1978.

98. BARBER, D.A. et al. 2002.

99. KICH, J.D. et al., 2005.

100. MACHADO, G.B. et al., 2016.

101. FAO, 2010.

evidências de que as aves podem transmitir os vírus que causam a peste suína clássica, PRRS, influenza e TGE. É importante destacar que as pragas podem atuar como vetores biológicos e mecânicos de diversos patógenos importantes para a suinocultura¹⁰².

Alguns vírus, incluindo os responsáveis pela PSA e pela PRRS, podem ser carreados por artrópodes, como carrapatos ou moscas, nos quais podem se replicar, dificultando os programas de controle e erradicação. As moscas são atraídas por matéria orgânica, como fezes, urina e carcaças, e podem espalhar mecanicamente patógenos como TGE e *Streptococcus suis* enquanto voam entre as diferentes instalações¹⁰³.

5.4.7 Processamento e destinação de animais mortos e lixos

Como em outras indústrias de produção animal, a de suínos tem que lidar com a mortalidade de animais, diariamente. E a produção intensiva resulta em altas concentrações de animais em pequenas áreas e, como consequência, as mortes ocorridas exigem uma gestão efetiva que possibilite a destinação rápida e adequada desses resíduos¹⁰⁴.

As carcaças, tecidos e fluidos de animais mortos podem carrear patógenos, por isso, devem ser removidos o mais rápido possível das baias e galpões, de forma biologicamente segura, e respeitando a legislação ambiental¹⁰⁵. Portanto, a unidade de produção deve estabelecer protocolos específicos para a coleta e remoção desses materiais e essas normas devem estar sempre acessíveis aos colaboradores da unidade.

A escolha do melhor método de descarte dos cadáveres para cada granja deve ser baseada em critérios econômicos e ambientais, mas, principalmente, deve respeitar a biossegurança e minimizar o risco de transmissão de doenças. Entre os principais sistemas mais utilizados em países produtores de suínos, podemos destacar três: compostagem, enterramento (fossa séptica) e incineração.

A compostagem é uma biotecnologia que funciona através da decomposição do material por ação de bactérias e fungos, em condições controladas de umidade e oxigênio. O tempo necessário para degradar as carcaças depende da idade e do tamanho do animal. As agências de biossegurança nos EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelândia consideram a compostagem como um método de descarte preferido para o manejo de rotina e de emergência da mortalidade animal¹⁰⁶.

O processo de compostagem, quando realizado corretamente, inativa os patógenos mais comuns associados à criação animal e que podem levar a grandes perdas econômicas para a cadeia produtiva, como: *Salmonella* sp., *Pasteurella multocida*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*

102. FAO, 2010.

103. HIDALGO, D.; MARTÍN-MARROQUÍN, J.M.; CORONA, F., 2018

104. HIDALGO, D.; MARTÍN-MARROQUÍN, J.M.; CORONA, F., 2018

105. WILKINSON, K., 2007.

106. VITOSH-SILLMAN, S. et al., 2017.

0157:H7, *Aspergillus* sp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, vírus da doença de Aujeszky, vírus da PRRS, vírus da PED. No entanto, são necessárias mais pesquisas para avaliar a retenção e inativação de outros agentes, como os vírus da peste suína africana (PSA) e da peste suína clássica (PSC)¹⁰⁷.

A inativação dos patógenos durante a compostagem ocorre devido a associação do binômio tempo/temperatura durante o processo de degradação. A exposição a uma temperatura média de 55 °C a 60° C por alguns dias é suficiente para eliminar quase todos os vírus, bactérias, fungos e protozoários patogênicos¹⁰⁸.

O enterramento de carcaças em fossas sépticas era um dos métodos mais utilizados na suinocultura. Porém, é limitado em relação ao volume e, portanto, incompatível para grandes produtores. O procedimento pode ocasionar a contaminação das águas subterrâneas, é associado a emissões de metano e outros compostos malcheirosos, decorrentes da decomposição anaeróbica abaixo da superfície e pode atrair insetos e animais sinantrópicos, comprometendo a biossegurança do sistema de produção¹⁰⁹.

No processo de incineração as carcaças ou subprodutos são queimados a altas temperaturas (> 850 °C), com sistemas para contenção de gases e cinzas. O principal gargalo para a utilização desse método é o alto custo operacional. Em termos de biossegurança, o cenário ideal é que a incineração das carcaças ocorra na própria granja, evitando o transporte de animais mortos e uma possível disseminação de doenças. Porém, quando o processo é realizado em outras instalações, por empresas terceirizadas, na etapa de coleta e transporte até o local de destinação existe o risco de contaminação da granja através da introdução dos veículos, e até mesmo a disseminação de doenças para outras granjas pela perda e dispersão de material no trajeto¹¹⁰.

5.4.8 Manejo de dejetos

O correto manejo de resíduos orgânicos na unidade de produção é fundamental para a sustentabilidade sanitária e ambiental, e deve estar de acordo com as legislações vigentes.

O armazenamento de dejetos deve atender aos regulamentos governamentais (federais, estaduais e locais) em relação ao meio ambiente, saúde e segurança pública. Os sistemas de lagoa são opções aceitáveis, desde que tenham fluxo unidirecional, sem recirculação, incluindo fossas profundas, rasas e calhas rasas.

A coordenação dos procedimentos de manejo dos dejetos deve ser exclusivamente do gerente da unidade de produção, exigindo sempre a utilização de equipamentos dedicados, como os de agitação, bombeamento, transporte e aplicação. Caso não sejam exclusivos, é necessário que se realize,

107. COSTA, T.; AKDENIZ, N., 2019.

108. COSTA, T.; AKDENIZ, N., 2019; GWYTHYR, C. et al., 2011.

109. GWYTHYR, C. et al., 2011.

110. BARBOSA, C. et al., 2011.

cuidadosamente, a descontaminação, secagem e a inspeção dos mesmos. O uso compartilhado de equipamentos de bombeamento pode ser realizado somente dentro do mesmo sistema de produção.

Os protocolos devem estar acessíveis aos colaboradores e aos prestadores de serviços, especificando as normas de entrada nas unidades, respeitando a pirâmide de biossegurança, a serem seguidas pelos prestadores de serviços, de acordo com o status de saúde do plantel e o vazio sanitário estabelecido. A prestação de serviços deve ser agendada previamente, e todos os colaboradores devem ser avisados com antecedência.

Entre os colaboradores que trabalham com efluentes e o plantel, deve haver uma divisão com barreira física de forma a impedir possíveis tráfegos cruzados, pois até que se prove o contrário, os dejetos estão contaminados, devido a possibilidade de contato com animais silvestres e/ou carreadores de agentes patogênicos. O dejetos removido deve ser utilizado em campos adjacentes, sempre que possível, após passar por todos os tratamentos necessários.

Em relação aos equipamentos externos a serem utilizados no serviço de remoção dos dejetos, caso seja necessário, podem ser solicitadas, antes do uso, amostras para avaliar a presença de patógenos nos equipamentos. Em caso de surto de qualquer doença, equipamentos, como agitador, mangueira, entre outros, devem ser descontaminados conforme o protocolo de biossegurança da empresa.

Vale lembrar que todos os materiais e a área operacional devem ser descontaminados, imediatamente após a conclusão do procedimento de tratamento de dejetos.

5.5 Treinamentos

5.5.1 O que esperar dos colaboradores?

A expectativa deve ser definida antes de propor e aplicar algum tipo de treinamento específico de biossegurança nas equipes. Políticas e padrões de procedimentos e comportamentos devem ser claros e bem definidos, sendo baseados em ciência, boa didática e apresentando coerência à realidade de campo. Os colaboradores devem conhecer as exigências das operações, recebendo treinamentos frequentes, com o objetivo de reduzir ao máximo os erros de procedimentos, que podem levar à entrada de um agente infeccioso e comprometer todo o investimento.

A avaliação da compreensão por parte dos colaboradores é de extrema importância para mensurarmos o impacto que o treinamento está tendo. Questionários de fixação das informações são ferramentas para coletar as diferentes dificuldades entre os colaboradores, auxiliando na reformulação do modelo de treinamento. É importante lembrar que, para cada público, como veterinários, técnicos de campo e funcionários das granjas, deve haver diferentes formas de comunicação. Vídeos podem ser um excelente instrumento para ser trabalhado dentro das granjas, pois fica muito mais fácil o entendimento por parte dos funcionários que lidam com o dia a dia nas Unidades de Produção.

5.5.2 Importância dos POPs (Procedimentos Operacionais Padrão)

Para garantir a eficácia de um programa de biossegurança numa granja de suínos, é muito importante que todos os colaboradores saibam como e quando executar cada processo. Para isso, é necessário estabelecer um fluxo ordenado com as melhores práticas de produção e de execução das tarefas, possibilitando a organização de todo o processo produtivo.

A principal ferramenta para padronizar um processo de trabalho é o Procedimento Operacional Padrão (POP), que consiste em instruções detalhadas, descritas de maneira clara e sucinta, sobre a execução de todas as operações que são necessárias durante determinado manejo, sendo de grande importância dentro de uma granja para garantir, mediante uma uniformização, os resultados desejados por cada tarefa realizada¹¹¹.

O POP destina-se a quem executa a tarefa, por isso deve ser um documento simples, completo e objetivo, que possa ser interpretado de maneira rápida por todos os colaboradores da granja, suprimindo qualquer dúvida na execução de determinado processo¹¹².

Para a elaboração de um POP adequado, deve-se levar em conta os seguintes pontos:

- Não é interessante transcrever procedimentos de livros ou de POPs de outras granjas, pois cada unidade de produção possui suas particularidades, devendo os procedimentos serem personalizados a cada realidade;
- Os colaboradores devem participar na elaboração dos POPs, pois eles conhecem a estrutura da granja e as peculiaridades de cada processo proposto;
- Todos os colaboradores devem ser treinados para a execução da tarefa, conforme está descrita no POP;
- A aplicabilidade dos procedimentos deve ser monitorada constantemente, para assegurar se estão sendo seguidos de forma correta;
- A linguagem utilizada no POP deve ser simples e objetiva para o entendimento de todos, bem como a sua aplicação;
- Quando forem necessárias, revisões e atualizações devem ser feitas, porém elas devem ser aprovadas e validadas antes da sua implementação;
- Os POPs devem ser aprovados, datados e assinados pelo responsável do estabelecimento.

Durante a escrita do POP alguns itens devem estar contemplados em seu formato, tais como: cabeçalho contendo o tipo do documento, título, código, logotipo da empresa, área responsável, responsáveis, datas da elaboração, aprovação e autorização, objetivos, campo de aplicação, abrangência ou aplicabilidade, abreviações, definições, listagem dos equipamentos e materiais utilizados na tarefa, descrição dos procedimentos, referências e anexos. A paginação, a versão e o número da última revisão podem estar no rodapé¹¹³.

111. BARBOSA, C.M. et al., 2011.

112. DAINESI, L.S., NUNES, D. B., 2007.

113. BARBOSA, C.M. et al., 2011.

Em resumo, o POP deve conter informações suficientes para que os colaboradores possam utilizá-lo como um guia, e, em caso de dúvida, deve conter indicativos de onde o colaborador possa buscar mais informações ou a quem recorrer. E o treinamento e comprometimento de todos os envolvidos na produção são condições básicas para o sucesso de implantação dessa ferramenta¹¹⁴.

5.5.3 Novos métodos facilitadores para diferentes colaboradores

Todo e qualquer treinamento deve ser feito de acordo com o público-alvo e quando analisamos os diferentes perfis de colaboradores os quais precisam estar por dentro dos detalhes dos procedimentos de biossegurança no dia a dia da granja, encontramos desde veterinários, agrônomos, zootecnistas, passando por técnicos agrícolas e gerentes das unidades e, por fim, os funcionários que lidam diretamente com os animais.

Pouco tempo atrás as recomendações de biossegurança deixadas nas granjas eram conhecidas por aquelas listas longas e inúmeras páginas, contemplando vários procedimentos, que muitas vezes não eram claros e com pouca ou nenhuma coerência, além de serem pouco didáticos e não se basearem em ciência. Foi pensando nisso que a empresa de genética de suínos, Agroceres PIC, desenvolveu materiais didáticos em forma de vídeos infográficos e lúdicos, com o intuito de tornar o mais didático possível o aprendizado dos procedimentos corretos de biossegurança na unidade de produção de suínos. A partir de trabalhos científicos publicados por pesquisadores renomados na área, a empresa lançou o “Guia de Biossegurança”, dez vídeos de treinamentos e questionários para mensurar o aprendizado dos diferentes colaboradores da empresa.

O tema exige coerência nas recomendações e somente com uma forma clara e simples os colaboradores que realmente precisam entender o processo irão absorver e entender a importância de se praticar a biossegurança no seu dia a dia.

5.5.4 Colaboradores de logística

Os motoristas e operadores da malha de logística de animais e sêmen também devem ser alvos para se efetuar treinamentos de biossegurança, pois são eles os maiores responsáveis pela disseminação de agentes infecciosos, quando não se leva em conta os procedimentos corretos dos motoristas e dos caminhões.

A logística de animais e sêmen, diferentemente de materiais em geral, precisam contar com certa perda em relação à otimização, para atender aos requisitos sanitários entre lotes, como ordem correta das entradas nas granjas, de acordo com os status de saúde, lavagem, desinfecção, secagem e vazão sanitário necessário antes do carregamento. Os processos devem ser rigorosamente respeitados para se buscar uma redução dos eventos de risco e conseqüente redução da chance de disseminação de agentes entre plantéis e regiões

114. TERRA, C.M. et al., 2011.

O motorista precisa receber treinamento de como o lavador deve entregar o veículo, ausência total de matéria orgânica, e se comportar no embarcadouro, durante o carregamento e descarregamento, observando o uso de calçados/ propés e roupas descartáveis, quando for necessário descer da cabine, tanto para entrega de animais quanto de sêmen.

Os treinamentos são recomendados anualmente e sempre que entrar um novo colaborador. É importante que se tenha também questionários para avaliação do grau de conhecimento adquirido e o que deve ser feito para melhorar no próximo treinamento.

5.6 Auditorias dos processos e procedimentos

De acordo com os planos de biossegurança mais avançados que temos na suinocultura tecnificada atual, é fundamental que se tenha políticas e padrões previamente estabelecidos, treinamentos e, por último, auditorias dos processos e procedimentos. Somente realizando a auditoria o gestor poderá saber se os treinamentos estão sendo bem realizados e surtindo algum efeito na equipe. Algumas devem ser realizadas diariamente, como no caso da logística, outras mensalmente, semestralmente e até anualmente. Isso porque existem alguns parâmetros de avaliação que podem demorar muito tempo para sofrer alteração, como, por exemplo, construções de granjas no entorno, no caso da avaliação de risco de localização da unidade em questão.

Auditorias realizadas, por exemplo, mensalmente, são relacionadas à granja em si, ou seja, o responsável qualificado para auditar deve apontar os itens considerados não conformes o mais frequente possível para o gerente da unidade, com o intuito de reduzir, o mais rápido possível, o número de repetições dos eventos de risco que podem estar acontecendo na entrada de suprimentos, por exemplo, quando se detecta falta de produto desinfetante, ou portas abertas, possibilitando a entrada de pessoas diretamente pelo fumigador, falta de banco na entrada para retirada dos calçados e de utensílios básicos para banho e troca de calçados e roupas, e assim por diante.

5.6.1 Análises de risco quanto a localização

Agentes patogênicos podem ser transmitidos por aerossóis, moscas, roedores, pássaros, animais silvestres, dentre outros carreadores, que podem ser compartilhados de alguma forma entre granjas próximas. É por esse motivo que a avaliação das propriedades escolhidas para construção de uma unidade de produção de suínos é fundamental para que se considere os riscos sanitários e prováveis prejuízos financeiros, caso ocorra uma contaminação por agentes específicos de grande impacto na produção.

Empresas genéticas de suínos, que possuem unidade de multiplicação e de disseminação de genes, investem nessa estratégia antes de escolherem o terreno ou fazenda onde será concebida a granja. Dependendo do investimento e do padrão genético dos animais, é preciso levar em consideração o distanciamento de regiões de alta densidade de suínos comerciais, plantas frigoríficas e fábricas de ração. Existem métodos de avaliação detalhada onde se gera um score em relação aos riscos do local previamente escolhido. As metas para os escores estão diretamente relacionadas com a categoria de produção genética ou comercial daquela unidade em questão. Caso sejam núcleos genéticos ou unidade de disseminação de genes as metas são as mais elevadas, e a partir

do chamado topo da pirâmide surgem os multiplicadores de linhas puras, multiplicadoras de F1 e recrias, necessitando de scores menos exigentes em relação às demais¹¹⁵.

5.7 Conclusão

A biossegurança tem sido a saída para a suinocultura moderna conseguir atender às demandas de mercado, como a utilização prudente de antimicrobianos, bem-estar animal e produção mais humanitária e sustentável. Além da biossegurança externa, que auxilia na mitigação da entrada de novos agentes no rebanho, a biossegurança interna também ganhou relevância no que diz respeito ao controle dos agentes endêmicos naquelas granjas ou sistemas¹¹⁶. A convivência com alguns patógenos é possível e se consegue reduzir bastante os impactos produtivos quando se tem procedimentos internos de biossegurança bem praticados e auditados, buscando a redução máxima da circulação desses patógenos nas diferentes fases de produção.

Dentre esses procedimentos, vale fazer uma revisão em relação ao fluxo de produção, buscando sempre atender “todos dentro todos fora”, limpeza, desinfecção e secagem das instalações, vacinações e medicações estratégicas, controle do acessos de pessoas entre galpões, boa higiene durante procedimentos invasivos e cirúrgicos, como na maternidade, local exclusivo para necropsias e destinação correta de animais mortos, dentre outros.

Por fim, a suinocultura mundial nunca esteve tão desafiadora, do ponto de vista da sanidade, como temos visto nas últimas décadas. Agentes de altíssimo impacto econômico têm aumentado consideravelmente o custo de produção e inviabilizado a atividade em determinados momentos de crises relacionadas ora aos grãos, ora preços de mercado. Os custos com os programas mais robustos de biossegurança ainda são ínfimos quando pensamos em um impacto de qualquer agente ou cepa patogênica em um rebanho livre. Contudo, o produtor deve buscar ajuda com o seu veterinário de confiança para incluir um bom plano de biossegurança e, conseqüentemente, mais um pilar de sustentação do seu negócio, buscando maior competitividade e longevidade à sua atividade.

5.8 Referências bibliográficas

AGROCERES PIC. **Guia de Biossegurança**, 2020.

ALVAREZ, J. et al. Impact of porcine epidemic diarrhea on performance of growing pigs. **PLoS One**, 2015; 10, 1–8.

Andrés-Barranco, S. et al. (2014). Role of Wild Bird and Rodents in the Epidemiology of Subclinical Salmonellosis in Finishing Pigs. *Foodborne Pathogens and Diseases*. 2014;11(9), 689–697.

115. AGROCERES PIC, 2021.

116. ALARCÓN, L.V., ALLEPUS, A., MATEU, H., 2021.

Author links open overlay panel Iris Manabella Salcedo Jimena Frasca María Buscha Juan Santiago Guidobono Juan Manuel Unzagab Andrea Dellarupebc María Isabel Faraced Noemi Pinie Vanina Andrea Leóna.

BACKHANS, A.; FELLSTRÖM, C. (2012) Rodents on pig and chicken farms – a potential threat to human and animal health., **Infection Ecology & Epidemiology**. 2012; 2:1.

BARBER, D.A. et al. Distribution of Salmonella in swine production ecosystems. **Journal Food Protection**, v. 65, n.12, p.1861-1868, 2002.

BARBOSA, C. M. et al. A importância dos procedimentos operacionais padrão (POPs) para os centros de pesquisa clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 2011; 57(2):134-5.

BARCELLOS, D.E.S.N. et al. Avanços em programas de biossegurança para a suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 36, p. 33-46, 2008.

BELTRÁN, J.S.H.; AGUIRRE, E.R.; RONDÓN-BARRAGÁN, I.S. Analysis of Good Production Practices in pig farms on the departamento del Tolima and risk factors associated with presence of Salmonella spp. **CES Medicina Veterinaria y Zootecnia**. 2012; 7:11-20.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Instrução Normativa nº 1, de 13 de janeiro de 2020**. Disponível em: <Página 6 do Diário Oficial da União - Seção 1, número 16, de 23/01/2020 - Imprensa Nacional>.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Instrução Normativa nº 41, de 23 de outubro de 2017**. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumosagropecuarios/insumospecuarios/resistenciaaosantimicrobianos/legislacao/INSTRUONORMATIVAN41DE23DEOUTUBRODE2017.pdf>>. Acesso em: 08 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Plano Brasil livre de CSF**. 1. ed. Secretaria de Defesa Agropecuária, MAPA/ACE: Brasília, Brasil, 2019. p. 57

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Instrução Normativa nº 25, de 19 de julho de 2016**. Diário Oficial da União: Brasília, Brasil, 2016.

CARDOSO, M., 2019. Antimicrobial use, resistance and economic benefits and costs to livestock producers in Brazil. **Food, Agric. Fish. Pap.** 135, 1-44.

CATÃO, E. et al. Pesquisa de Trichinella spiralis em suínos abatidos para consumo em Minas Gerais. **Arquivos da Escola de Veterinária da UFMG**, v. 27, n.1, p. 55-57, 1975.

CDC, 2019. **Parasites**; Trichinellosis (also known as Trichinosis). November 15, 2019. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/trichinellosis/prevent.html>>. Acesso em: 01 maio 2021.

CIACCI-ZANELLA, J.R. et al. Lack of evidence of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection in domestic swine in Brazil. **Ciência Rural**. 2004; 34, 449-455.

COLLINEAU, L. et al. Herd-specific interventions to reduce antimicrobial usage in pig production without jeopardising technical and economic performance. **Prev. Vet. Med.** 2017; 144, 167-178.

Collins, A. M. et al. Colonisation and shedding of *Lawsonia intracellularis* in experimentally inoculated rodents and in wild rodents on pig farms. *Veterinary Microbiology*. 2011; 150(3-4), 384-388.

COSTA, T.; AKDENIZ, N. A review of the animal disease outbreaks and biosecure animal mortality composting systems. **Waste Management**. 2019; 90:121-131.

Cuong, N. V. et al. Antimicrobial usage in animal production: A review of the literature with a focus on low-and middle-income countries. *Antibiotics*. 2018; 7(3), 75.

CWYNAR, P.; STOJKOV, J.; WLAZLAK, K. African swine fever status in europe. **Viruses**. 2019; 11, 1-17.

DAGUER, H., GENIZ, P.V. 2005. Estado do Paraná, Brasil 660-663.

DAINESI, L. S.; NUNES, D. B. Procedimentos operacionais padronizados e o gerenciamento de qualidade em centros de pesquisa. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 2007; 53(1) 6.

DANIEL, A.G.S. et al. Minimum inhibitory concentration of Brazilian *Brachyspira hyodysenteriae* strains. **Pesqui. Vet. Bras.** 2017; 37, 331-338.

DE BRUYNE, A. et al. Human trichinellosis acquired from wild boar meat: a continuing parasitic risk in France. **Euro Surveill**, v. 11, Issue 37, Sept. 2006. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3048>>. Acesso em: 12 fev. 2011.

DE PAULA LYRA, L.T.M. La erradicación de la peste porcina africana en el Brasil, 1978-1984. **Rev. Sci. Tech.** OIE, 2006. 25, 93-103.

DEE, S. A. et al. Survival of viral pathogens in animal feed ingredients under transboundary shipping models. **PLoS One**, 2018; 13(3).

DUTRA, M.C. et al. 2021. Antimicrobial use in brazilian swine herds: Assessment of use and reduction examples. *Microorganisms*. 2021; 9(4), 881.

DUTRA, M.C. **Uso de antimicrobianos em suinocultura no Brasil: análise crítica e impacto sobre marcadores moleculares de resistência**. 78 p. Tese de doutorado. USP: São Paulo, 2017.

ELLIS, W.A. Leptospirosis. In: STRAW, B.E. et al. **Diseases of Swine**. 9th ed. AmesIowa, USA: Blackwell Publisher. 2006.

FABLET, C. et al. Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: a cross-sectional study. **Vet. Microbiol.** 2012; 157, 152–163.

FAO. **Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome: Regional Awareness, 2007.** Disponível em: <<http://www.fao.org/3/ai340e/ai340e.pdf>>. Acesso em: 01 maio 2021.

FAO; OIE; WORLD BANK. Good practices for biosecurity in the pig sector; Issues and options in developing and transition countries. **FAO Animal Production and Health Paper.** Rome: FAO, 2010. n. 169.

Ferraz, M.E.S. et al. Lung consolidation caused by *Mycoplasma hyopneumoniae* has a negative effect on productive performance and economic revenue in finishing pigs. **Prev. Vet. Med.** 2020; 182, 105091. doi:10.1016/j.prevetmed.2020.105091

GALDEANO, J.V.B. et al. Cross-sectional study of seropositivity, lung lesions and associated risk factors of the main pathogens of Porcine Respiratory Diseases Complex (PRDC) in Goiás. **Brazil. Porc. Heal. Manag.** 2019; 5, 1–10.

GALINDO, I.; ALONSO, C., 2017. African swine fever vírus; a review. **Viruses.** 2017 May; 10;9(5):103.

GALVIS, J.Á. et al. Modelling the transmission and vaccination strategy for porcine reproductive and respiratory syndrome virus. **Transbound Emerg Dis.** 2021; 00:1-16.

GAVA, D. et al. A retrospective study of porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in Brazilian pigs from 2008 to 2020. **Transbound. Emerg. Dis.** 2021 Feb. 15; 1–5.

GEBHARDT, J. T. et al. Sampling and detection of African swine fever virus within a feed manufacturing and swine production system. **Transbound. Emerg Dis.** 2021; 00:1- 12.

GUEDES, R. M. C. 2012. Enteropatia Proliferativa Suína. In: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. **Doenças dos suínos.** 2. ed. Cãnone Editorial: Goiânia, Brasil, p. 159-167.

GWYTHER, C. et al. The environmental and biosecurity characteristics of livestock carcass disposal methods: a review. **Waste Management** (New York, NY). 2011; 31:767-78.

HENZLER, D.J.; OPITZ, H.M. O papel do camundongo na epizootologia da infecção por *Salmonella* enteritidis em aviários. **Avian Dis.** 1992; 36: 625 - 31.

HIDALGO, D.; MARTÍN-MARROQUÍN, J.M.; CORONA, F. The effect of feed composition on anaerobic co-digestion of animal-processing by-products. **Journal of Environmental Management**, v. 216, p.105-110, 2018.

HOLMGREN, N.; LUNDEHEIM, N.; WALLGREN, P. Infections with *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* in fattening pigs; influence of piglet production systems and influence on production parameters. **J. Vet. Med. Ser.** 1999; B 46, 535–544.

HOLTKAMP, D.J. et al. Assessment of the economic impact of porcine reproductive and respiratory syndrome virus on United States pork producers. **J. Swine Heal. Prod.** 2013; 21:72–84.

HUR, J.; JAWALE, C.; LEE, J.H. Antimicrobial resistance of Salmonella isolated from food animals: a review. **Food Research International**, v. 45, n. 2, p. 819830, 2012.

International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife.

IVANOVA, P.P.; IVANOVA, E. Economic model for calculation of direct and indirect economical losses from African swine fever occurrence. **Bulg. J. Vet. Med.** 2019; 22, 227–236. doi:10.15547/bjvm.2037

JARVIS, L.S., VALDES-DONOSO, P. A Selective Review of the Economic Analysis of Animal Health Management. **J. Agric. Econ.** 2018; 69:201–225. doi:10.1111/1477-9552.12131

JENSEN, H.M. Health management with reduced antibiotic use-experiences of a Danish pig vet. **Anim. Biotechnol.** 2006; 17:189–194. doi:10.1080/10495390600957142

JOENS, L.A.; KINYON, J.M. Isolation of *Treponema hyodysenteriae* from wild rodents. **J Clin Microbiol.** 1982;15(6):994–997.

JONES, C.J.; WIEGEL, R.M. Distribution of *Salmonella* in swine production ecosystems. **Journal Food Protection**, v. 65, n. 12, p.1861-1868, 2002.

KATSUDA, K. et al. Frequency of enteropathogen detection in suckling and weaned pigs with diarrhea in Japan. **J. Vet. Diagnostic Investig.** 2006; 18, 350–354. doi:10.1177/104063870601800405.

KEFFABER, K.K. Reproductive failure of unknown etiology. **American Association of Swine Practitioners Newsletter**, v. 1, p. 1-9, 1989.

KICH, J. D. et al. Fatores associados à soroprevalência de Salmonella em rebanhos comerciais de suínos. **Ciência Rural** [on-line], v. 35, n. 2, p. 398-40, 2005.

KICH, J.D. et al. Modernização da inspeção sanitária em abatedouros de suínos-Inspeção baseada em risco: opinião científica. Brasília: Embrapa, 2019; 178.

KIJLSTRA, A. et al. The role of rodents and shrews in the transmission of *Toxoplasma gondii* to pigs. **Vet Parasitol.** 2008; 156:183-190.

KLEIN, C.S. et al. Detection of *Actinobacillus pleuropneumoniae* by PCR on field strains from healthy and diseased pigs. **Curr. Microbiol.** 2003; 46, 443–447. doi:10.1007/s00284-002-3890-7.

KONRADT, G. et al. Infectious diseases dynamics in growing/finishing pigs in Southern Brazil (2005-2016). **Pesqui. Vet. Bras.** 2020; 40, 254–260.

LAUKKANEN, R. et al. Transmission of *Yersinia pseudotuberculosis* in the pork production chain from farm to slaughterhouse. **Appl Environ Microbiol.** 2008; 74: 5444–50.

LEKAGUL, A.; TANGCHAROENSATHIEN, V.; YEUNG, S. Patterns of antibiotic use in global pig production: a systematic review. **Vet. Anim. Sci.** 2019; 7:100058.

LOVERA, R.; FERNÁNDEZ, M.S.; CAVIA, R. Pequenos mamíferos selvagens em gado leiteiro intensivo e sistemas de produção suína. **Agric Ecosyst Environ.** 2015; 202 (0): 251–9.

MACHADO, G. B.; MOURA, S. A.; FORTES, T. P.; FELIX, R. S.; TIM, C. D.; SILVA, E. F. Impacto da salmonelose na suinocultura e suas implicações em saúde pública. Arquivos do Instituto Biológico [on-line], v. 83, n. 00103, 2016.

MAGNUSSON, U.; Landin, H. How to use antibiotics effectively and responsibly in dairy production for the sake of human and animal health. Budapest: FAO, 2021. Disponível em: <<http://www.fao.org/3/cb4156en/cb4156en.pdf>>. Acesso em: 3 maio 2021.

MASON-D'CROZ, D. et al. Modelling the global economic consequences of a major African swine fever outbreak in China. **Nat. Food.** 2020; 1: 221–228.

MATAJIRA, C.E.C. et al. Streptococcus suis in Brazil: genotypic, virulence, and resistance profiling of strains isolated from pigs between 2001 and 2016. **Pathogens.** 2020; 9:1-15.

MC CRACKEN, C.; PAN, C.; SHERRARD, J. Rising African swine fever losses to lift all protein boats. **Rabobank.** 2019. Disponível em: <<https://research.rabobank.com/far/en/sectors/animalprotein/risingafricanswinefeverlossestoliftallprotein.html#:~:text=Production%20losses%20from%20African%20swine,opportunities%20for%20animal%20protein%20exporters>>. Acesso em: 1 maio 2021.

MEERBURG, B.G.; SCHOELITSZ, B. Biosecurity: methods to reduce contact risks between vectors and livestock. **Ecology and Control of Vector-borne diseases**, v. 5, p. 611, 2018.

Meerburg, B. G.; Kijlstra, A. Role of rodents in transmission of Salmonella and Campylobacter. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2007; 87(15):2774-2781.

MEERBURG, B.G. et al. Towards sustainable management of rodents in organic animal husbandry. **NJAS - Wageningen Journal of Life Sciences.** 2004; 52(2), 195–205.

MILLÁN, J. et al. Salmonella isolates from wild birds and mammals in the Basque Country (Spain). **Rev Sci Tech OIE.** 2004; 23(3):905-911.

MONTGOMERY, E.R. On a form of swine fever occurring in British East Africa (Kenya Colony). **J. Comp. Pathol. Therap.** 1921, 34, 159–191.

Morés, M.A et al. Achados patológicos e bacteriológicos em lesões pulmonares responsáveis por condenações de carcaças de suínos (Pathological and bacteriological findings in lung lesions responsible for swine carcass condemnations). **Archives of Veterinary Science**. 2016; (21)4: 92-100.

Muirhead, M.R.; Alexander T.J.L. **Manejo sanitario y tratamiento de las enfermedades del cerdo**. Buenos Aires: Inter-médica, 2001.

Muñoz-Zanzi, C. et al. Household characteristics associated with rodent presence and Leptospira infection in rural and urban communities from Southern Chile, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2014; 90(3): 497-506.

NIEDERWERDER, M.C. et al. Infectious dose of African swine fever virus when consumed naturally in liquid or feed. **Emerg Infect Dis**. 2019; 25:891-897.

OIE. **Infection with porcine epidemic diarrhoea virus**; epidemiology, aetiology, prevention, diagnosis, references, control, 2014. p. 1-4.

OIE. **The OIE strategy on antimicrobial resistance and the prudent use of antimicrobials**, 2016. Disponível em: <<https://www.oie.int/app/uploads/2021/03/en-oie-amrstrategy.pdf>>. Acesso em: 1 maio 2021.

OIE. **Trichinellosis**, 2021a. Disponível em: <<https://www.oie.int/en/disease/trichinellosis/>>. Acesso em: 1 maio 2021.

OIE. **Animal health; a multifaceted challenge**, 2021b. Disponível em: <<https://www.oie.int/app/uploads/2021/03/animal-health-en-final.pdf>>. Acesso em: 1 maio 2021.

Paarlberg, P.L. Updated Estimated Economic Welfare Impacts of Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDV). Dept. of A 2014: 1-38.

PATTERSON, G.; NIEDERWERDER, M.C.; DEE, S.A. Risks to animal health associated with imported feed ingredients. **J Am Vet Med Assoc**. 2019; 254:790-791.

PETRI, F.A.M. et al. Porcine hemothropic mycoplasmas infection associated with productive impact in intensive pig production. **Porc. Heal. Manag**. 2020; 6.

POSTMA, M. et al. Reducing Antimicrobial Usage in Pig Production without Jeopardizing Production Parameters. **Zoonoses Public Health**. 2017; 64:63-74.

RAASCH, S. et al. Effectiveness of alternative measures to reduce antimicrobial usage in pig production in four European countries. **Porc. Heal. Manag**. 2020; 6:1-12.

RABELLO, R.F. et al. Antimicrobial resistance in farm animals in Brazil; an update overview. **Animals**. 2020; 10:1-43.

- Ribbens, S. et al. A survey on biosecurity and management practices in Belgian pig herds. *Preventive Veterinary Medicine*. 2008; 83(3-4):228-241.
- RIBICICH, M. et al. Trichinellosis in Argentina: an historical review. **Vet. Parasitol.** 2005; 132:137-142.
- Ribicich, M. et al. Clinical, haematological, biochemical and economic impacts of *Trichinella spiralis* infection in pigs. *Vet. Parasitol.* 2007; 147:265-270.
- SALCEDO, I.M. et al. Role of *Mus musculus* in the transmission of several pathogens in poultry farms, **International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife**, v. 14, p. 130-136, 2021.
- SANTOS, J.L.; BARCELLOS, D.; MORÉS, N. b. Pleuropneumonia. In: Sobestiansky, J.; Barcellos, D. **Doenças dos suínos**. 2. ed. Cânone Editorial: Goiânia, 2012. p. 241-246.
- Santos, J. L. et al. Pneumonia enzoótica. In: Sobestiansky, J.; Barcellos, D. **Doenças dos suínos**. 2. ed. Cânone Editorial: Goiânia, 2012. p. 216-225.
- SCHULZ, L.L.; TONSOR, G.T. Assessment of the economic impacts of porcine epidemic diarrhea virus in the United States. **J. Anim. Sci.** 2015; 93: 5111-5118.
- Schweer, W.P. et al. Impact of *Brachyspira hyodysenteriae* on intestinal amino acid digestibility and endogenous amino acid losses in pigs. *J. Anim. Sci.* 2019; 97:257-268.
- SILVA, G., CORBELLINI, L., LINHARES, D., BAKER, K., & HOLTkamp, D. Development and validation of a scoring system to assess the relative vulnerability of swine breeding herds to the introduction of PRRS virus. *Preventive Veterinary Medicine*, 160:116-122, 2018.
- SOBESTIANSKY, J. et al. Exame de rebanho In: Sobestiansky, J.; Barcellos D.E.S.N.(Eds.). **Doenças dos suínos**. Goiânia: Cânone Editora, 2007. p. 21-56.
- SOBESTIANSKY, J. **Sistema intensivo de produção de suínos**; programa de biossegurança. Goiânia: Gráfica art3, 2002. 107 p.
- SONALIO, K. et al. Genetic diversity of emerging hemotropic mycoplasmas in domestic pigs from Brazil. **Transbound. Emerg. Dis.** 2020; 113.
- SONGER J.G. et al. Leptospirosis in rodents from an arid environment. **Am J Vet Res.** 1983 ;44(10):1973-1976.
- SONGER, J.G. et al. Isolation of *Treponema hyodysenteriae* from sources other than swine. **JAVMA.** 1978;172(4):464-466.

Spindola, M.G. et al. Genetic diversity, virulence genotype and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (Upec) isolated from sows. *Vet. Q.* 2018; 38, 79–87. doi:10.1080/01652176.2018.1519321

TERRA, C.O. et al. Elaboração e implantação de procedimentos operacionais padrão no setor de laticínios. **Revista Tecnológica.** 2011; 19(1):75-78.

UNIÃO EUROPEIA. Guideline for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine. **Official Journal of the European Union.** C299/7, 2015. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/2015_prudent_use_guidelines_en.pdf>. Acesso em: 6 maio 2021.

VALDES-DONOSO, P. et al. Production losses from an endemic animal disease; porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) in selected Midwest US sow farms. **Front. Vet. Sci.** 2018; 5, 1–10.

VAN BOECKEL, T.P., et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proc. Natl. Acad. Sci.** 2015; 112, 5649–5654.

Van de Giessen, A.W. et al. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rats living on pig farms. *Prev Vet Med.* 2009; 91: 270–3.

VITOSH-SILLMAN S. et al. Effectiveness of composting as a biosecure disposal method for porcine epidemic diarrhea virus (PEDV)-infected pig carcasses. **Porcine Health Manag.** 2017.

Webster, J.P.; Macdonald, D.W. Parasites of wild brown rats (*Rattus norvegicus*) on UK farms. *Parasitol.* 1995; 111:247-255

WENSVOORT, G. Mystery swine disease in the Netherlands; the isolation of Lelystad virus. **Veterinary Quarterly**, v.13, p.121-130, 1991.

WILKINSON, K. The biosecurity of on-farm mortality composting. **Journal of Applied Microbiology.** 2007; 102:609-618.

ZHOU, X. et al. Emergence of African swine fever in China. **Transbound. Emerg. Dis.** 2018; 65: 1482-1484.



06

Vacinação

06

Autores: **FRANDOLOSO, R.*; SATO, J. P. H.; BRANDALISE, L.; MARQUES, B.**

Contato: rfran@upf.br

6.1 Introdução

O sistema imunológico (SI) é um dos mais complexos e especializados que compõem o organismo dos suínos. Através de mecanismos sofisticados, o SI é capaz gerar respostas inatas e específicas contra patógenos que afetam a vida dos suínos; e ao combatê-los, permite aos demais sistemas orgânicos realizarem suas funções fisiológicas em plenitude.

A imunologia, embora possa ser considerada uma ciência relativamente nova, vem se desenvolvendo de forma intensiva em razão da sua inequívoca importância no contexto da vida humana e animal. Ao longo do último século, testemunhamos o valor da prevenção de doenças infectocontagiosas através do uso de vacinas e, de forma mais recente, aprendemos como desenvolver “vacinas inteligentes” e proporcionar um treinamento customizado ao sistema imunológico.

Sobre esse último aspecto, é notório que o SI passou a ser foco de atenção de médicos veterinários e produtores de suínos, assim como de todos os demais sistemas de produção de proteína animal. Evidentemente, as restrições ao uso de antimicrobianos na produção animal tem exigido o redesenho das “velhas” estratégias sanitárias, as quais, por muitas décadas estiveram, e em alguns casos ainda estão, estruturadas em programas terapêuticos massivos. A reestruturação sanitária da cadeia suinícola representa um dos principais desafios que o sistema de produção de suínos brasileiro terá que vencer nos próximos anos.

Nesse contexto, e como medida antagônica ao uso de antimicrobianos como alternativa primária de controle de infecções, a indução artificial (vacinação) de imunidade se apresenta como a principal alternativa para a suinocultura atual e do futuro. Neste capítulo, trataremos dos principais aspectos do sistema imunológico suíno no contexto da promoção de saúde e bem-estar animal.

6.2 O sistema imune do suíno e tipos de imunidade

O sistema imunológico suíno (SIS) é constituído por órgãos especializados na produção de células imunológicas (órgãos linfoides primários) e na indução de resposta imunes inatas e específicas (órgãos e tecidos linfoides secundários). O desenvolvimento anatômico do SIS ocorre ao longo da fase fetal e, aos 90 dias de gestação, os órgãos linfoides já se encontram formados e estruturados. Embora o SIS esteja formado ao nascimento, seu amadurecimento funcional ocorre ao longo dos primeiros 21 dias de vida extrauterinos; nesse período, os patógenos neonatais que colonizam o trato gastrointestinal e respiratório são fundamentais para incrementar o número de linfócitos nos tecidos linfoides associados a mucosas, gânglios linfáticos, lâmina própria e derme.

Em razão da dependência do sistema imunológico dos estímulos derivados da microbiota, intervenções terapêuticas precoces, realizadas durante as primeiras semanas de vida, podem alterar a composição da microbiota entérica (disbiose com repercussão imunológica negativa local e sistêmica¹), e conseqüentemente, atrasar o amadurecimento do sistema imunológico do leitão. Em termos práticos, embora seja possível mitigar doenças neonatais² através do uso preventivo de antibióticos injetáveis, essa estratégia pode alterar a performance da resposta imune específica durante a fase de vacinação dos leitões. Portanto, sempre que possível, deve-se evitar o uso de qualquer molécula que impacte negativamente no amadurecimento do sistema imunológico suíno.

Ao nascimento, os leitões são alvo fácil de infecções por não disporem de imunidade específica materna³ e também em razão de algumas células da imunidade inata estarem em plena adaptação imune-funcional. Essa fragilidade é mitigada de forma magistral pelo colostro materno, que além de ser um néctar nutricional, é um composto rico em anticorpos, citocinas, fatores de crescimento, e linfócitos T e B; que em conjunto controlam as infecções e evitam doenças neonatais por patógenos transmitidos pela porca.

Manter o organismo protegido dos danos produzidos por microrganismos patogênicos é uma tarefa imune complexa e vem sendo aperfeiçoada de forma progressiva durante milhões de anos. Os suínos, igualmente aos humanos, utilizam uma estratégia defensiva baseada em três pilares imunológicos: **i**) barreiras físicas; **ii**) imunidade inata humoral e celular; e **iii**) imunidade adaptativa humoral e celular.

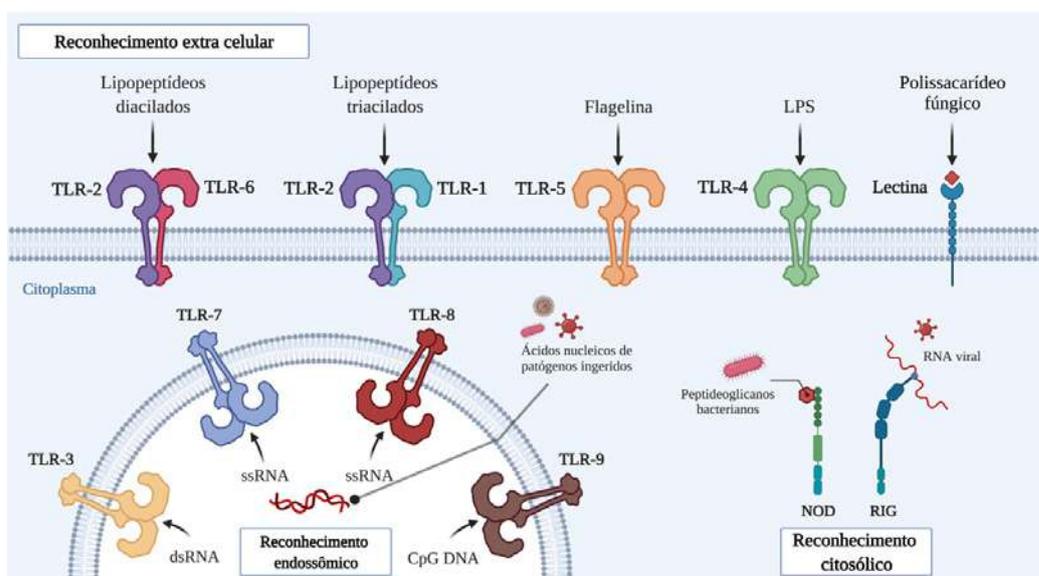
6.2.1 Imunidade inata

A imunidade inata é considerada a primeira linha de defesa do organismo e está constituída por um conjunto de células multifuncionais, bem como por um amplo painel de moléculas solúveis

1. Os antibióticos podem alterar a composição das bactérias que integram a microbiota intestinal. Conseqüentemente, a produção de ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato), bacteriocinas e moléculas derivadas dos ácidos biliares secundários (ácido deoxicólico, que pode atuar em outras mucosas) com ação microbicida podem ter sua produção diminuída ou mesmo comprometida.
2. Doenças infecciosas (bacterianas e virais) que ocorrem ao longo das primeiras duas semanas de vida e que deveriam ser controladas pela imunidade materna. Falhas no manejo do colostro, biossegurança, alto desafio ambiental, e/ou alta pressão de transmissão (porca-leitão) são, na maioria das vezes, as origens das doenças neonatais.
3. A placenta suína é do tipo epiteliocorial, que impede o contato do sangue materno com o fetal. Conseqüentemente, durante a gestação, não ocorre a transferência de anticorpos da porca ao feto.

com funções inflamatória e antimicrobiana. As células que compõem essa imunidade (neutrófilos, monócitos, macrófagos, células dendríticas, mastócitos, eosinófilos, basófilos, linfócitos TCR $\gamma\delta$ e células NK) atuam fundamentalmente, mas não de forma exclusiva, detectando patógenos através de uma série de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), que reconhecem padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs⁴) e alarminas sinalizadoras de dano celular (DAMPs).

Os PRRs estão estrategicamente expressados na superfície dos leucócitos (receptores do tipo Toll – TLRs – e receptores para lectina do tipo C), em endossomos (TLRs) e/ou dispersos no citoplasma (receptores intracelulares do tipo NOD e receptores para o ácido retinóico induzível – RIG), proporcionando um reconhecimento rápido e eficaz de qualquer classe de microrganismo (bactérias Gram-negativas e positivas, vírus, parasitos e protozoários) (Figura 1). Ainda, receptores específicos para moléculas do próprio sistema imunológico são igualmente expressados e, entre esses receptores, merece destaque: i) o receptor para a região Fc das imunoglobulinas (principalmente IgG); e ii) os receptores para moléculas do sistema do complemento (C3b, C4b, C3a, C5a e C5b67).

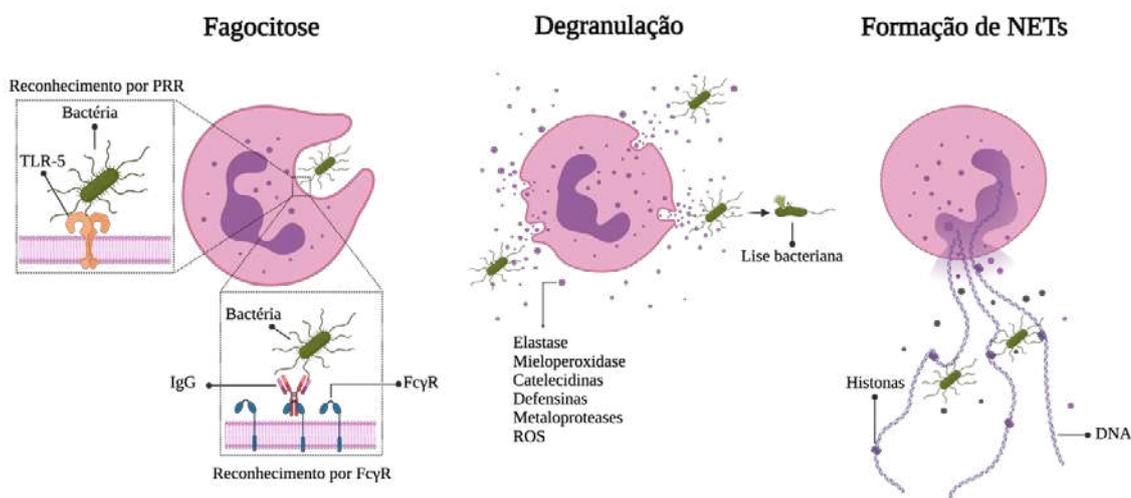


↑ **Figura 1** - Localização dos receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos. Nos suínos já foram identificados 10 TLRs diferentes. O TLR-1 reconhece (→) lipopeptídeos triacilados, TLR-2 e TLR-6 → peptidoglicano e lipopeptídeos diacilados, TLR-3 → RNA de fita dupla (dsRNA), TLR-4 → lipopolissacarídeo – LPS, TLR-5 → flagelina, TLR-7 e 8 → RNA de fita simples (ssRNA), TLR-9 → CpG DNA e TLR-10 → ligando ainda não definido. Ainda, receptores do tipo NOD reconhecem peptidoglicanos bacterianos e os receptores do tipo RIG reconhecem RNA viral.

Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

4. PAMPs são antígenos microbianos, como, por exemplo, lipopolissacarídeo (LPS), lipoproteínas, peptidoglicano, flagelina, DNA e RNA.

As células que atuam na imunidade inata estão distribuídas na corrente circulatória, órgãos e tecidos altamente expostos aos microrganismos, como, por exemplo as mucosas. Na circulação, os neutrófilos representam a subpopulação de leucócitos efetores mais numerosa; estas células estão constantemente patrulhando o organismo em busca de microrganismos e, quando os encontram, rapidamente disparam um ataque com o objetivo de matá-los. Conforme ilustrado na **Figura 2**, os neutrófilos podem utilizar três mecanismos efetores principais para matar patógenos: fagocitose, degranulação e liberação do seu próprio material genético para a formação de armadilhas extracelulares (NETs). Embora a função primária dessas células seja a destruição de microrganismos, o seu papel no contexto imunológico vai mais além; hoje sabe-se que os neutrófilos auxiliam na regulação da resposta inflamatória e do próprio sistema imunológico.



↑ **Figura 2** - Mecanismos efetores dos neutrófilos. Os neutrófilos podem matar microrganismos através de três vias efetoras: fagocitose (por meio de PRR ou FcγR), degranulação (liberação de moléculas líticas), ou formação de NETs.

Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

Funcionalmente, os neutrófilos iniciam a ativação dos seus mecanismos efetores através dos PRRs (**Figura 1**), ou utilizando receptores que reconheçam anticorpos (FcγR). Durante eventos infecciosos, a expressão dos receptores FcγRs aumenta significativamente na superfície dos neutrófilos, o que incrementa, na mesma proporção, a sua capacidade de reconhecer microrganismos com IgGs associadas (opsonizados). Nesse contexto, animais vacinados e com títulos detectáveis de IgGs podem controlar com maior sucesso infecções produzidas por patógenos que causem bacteremia (ex.: *Glaesserella parasuis*) e/ou viremia (ex.: circovírus suíno tipo 2). No sangue, os neutrófilos, pelo simples fato de estarem em maior número, possuem mais chances de interceptar patógenos em relação aos demais fagócitos sanguíneos.

A nível de tecidos, outros fagócitos assumem funções primárias de defesa contra agentes invasores, como, por exemplo, mastócitos, macrófagos e células dendríticas. Com relação a essas células,

as duas primeiras estão maioritariamente relacionadas com a resposta pró-inflamatória; já as células dendríticas (DCs) atuam de modo a estimular a resposta imune adaptativa.

Os mastócitos estão localizados nos tecidos com interface ambiental, ou seja, pele e mucosas. Sua principal função biológica consiste no reconhecimento rápido de agentes infecciosos no sítio inicial de infecção, de modo a evitar a disseminação destes para outros tecidos. Os mecanismos de reconhecimento de patógenos observados nos mastócitos são muito semelhantes aos encontrados nos neutrófilos; no entanto, funcionalmente, PAMPs específicos podem estimular a degranulação (Peptidoglicanos → TLR-2), bem como a liberação de citocinas (Lipopolissacarídeos → TLR-4) pró-inflamatórias (IL-1 β), a partir de mastócitos ativados. Ainda, a estimulação conjunta do TLR-2 e TLR-4 incrementa o painel citocinas secretadas (IL-1 β , IL-6, IL-13 e fator de necrose tumoral – TNF), bem como a liberação de histamina e proteases; o que impacta a modulação pró-inflamatória local e em nível de gânglio linfático.

Diferentemente dos neutrófilos, macrófagos e DCs, os mastócitos possuem um receptor específico para a IgE (Fc γ R) e, portanto, participam da hipersensibilidade de tipo I (alergias). Alimentos, medicamentos e vacinas que contenham polietilenglicol (PEG) em sua formulação podem estimular a produção de IgE anti-PEG em alguns suínos e conseqüentemente, a reexposição ao PEG pode desencadear um choque anafilático agudo-grave. Ainda, algumas moléculas químicas podem estimular diretamente a degranulação dessas células e desencadear um choque histaminérgico. Essas características precisam ser levadas em consideração durante a avaliação de eventuais choques anafiláticos pós-vacinação.

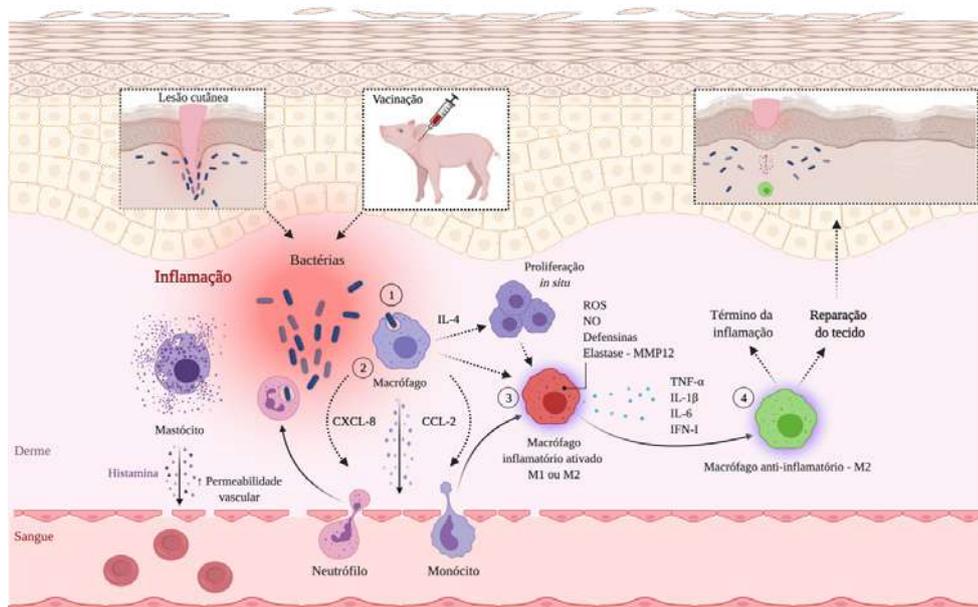
Os macrófagos também atuam na primeira linha de defesa contra microrganismos patogênicos e estão anatomicamente presentes em todos os tecidos e órgãos que formam o organismo. Os macrófagos residentes recebem denominações específicas em relação ao tecido em que eles estão associados, por exemplo: células microgliais (cérebro), osteoclastos (sistema esquelético), células de Kupffer (fígado), macrófagos alveolares (pulmão), histiócitos (tecido conectivo); e funcionalmente são diferentes dos monócitos.

Os macrófagos residentes reconhecem patógenos através de um repertório diverso de receptores (**Figura 1**) e, embora sejam especializados em matar patógenos (fagocitose), sua principal função consiste em orquestrar os eventos celulares da inflamação, por meio da secreção citocinas, quimiocinas, moléculas do sistema complemento e PTX3. Ao iniciar o processo de fagocitose, os macrófagos recrutam outros fagócitos (neutrófilos e monócitos) da circulação sanguínea para o sítio de infecção; e, dependendo dos estímulos inflamatórios, os macrófagos podem ser diferenciados em macrófagos ativados M1 ou M2.

Os macrófagos M1 ativados são especializados em sintetizar citocinas que modulam a resposta imune do tipo 1 (TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-18, CCL15, CCL20, CXCL8-11 e CXCL13). São células especializadas em matar microrganismos intracelulares e, durante sua fase efetora, moléculas reativas de oxigênio e nitrogênio são produzidas, bem como muitas outras moléculas solúveis. IFN- γ e o LPS bacteriano podem induzir a ativação dos macrófagos M1, os quais, além de fagocitar patógenos opsonizados, podem processar e apresentar antígenos.

Os macrófagos M2 estão relacionados com a resposta imune do tipo 2, tipicamente montada contra infecções parasitárias ou durante respostas alérgicas. Os macrófagos M2 podem ser divididos em três subtipos: M2a induzidos pela IL-4 e IL-13, e M2b induzidos por LPS e IL-1 β e M2c induzidos pela IL-10, TGF- β e glicocorticoides. Funcionalmente, os macrófagos M2 também estão associados às respostas anti-inflamatórias, reparação tecidual e cicatrização.

Conforme ilustrado na **Figura 3**, após o início da infecção, os macrófagos ativados secretam vários mediadores pró-inflamatórios [incluindo TNF- α , IL-1 β , IL-6 e Interferon do tipo I (IFN-I α e β)] que participam da ativação de vários mecanismos microbicidas e contribuem para a eliminação de patógenos invasores. Os macrófagos ativados também podem modular a resposta imune adaptativa contra infecções graves. Nesse caso, os macrófagos podem produzir IL-12 e IL-23 para promover a polarização de linfócitos TH1 e TH17, respectivamente; ou podem produzir IL-4 e IL-13 para apoiar a diferenciação das células TH2. Os macrófagos possuem várias substâncias com as quais podem matar bactérias, incluindo ROS, NO e várias proteínas antimicrobianas conhecidas como defensinas. Ainda, os macrófagos podem se para dentro do fagolisossomos elastase (MMP12), o que acaba matando bactérias Gram-negativas e Gram-positivas fagocitadas.



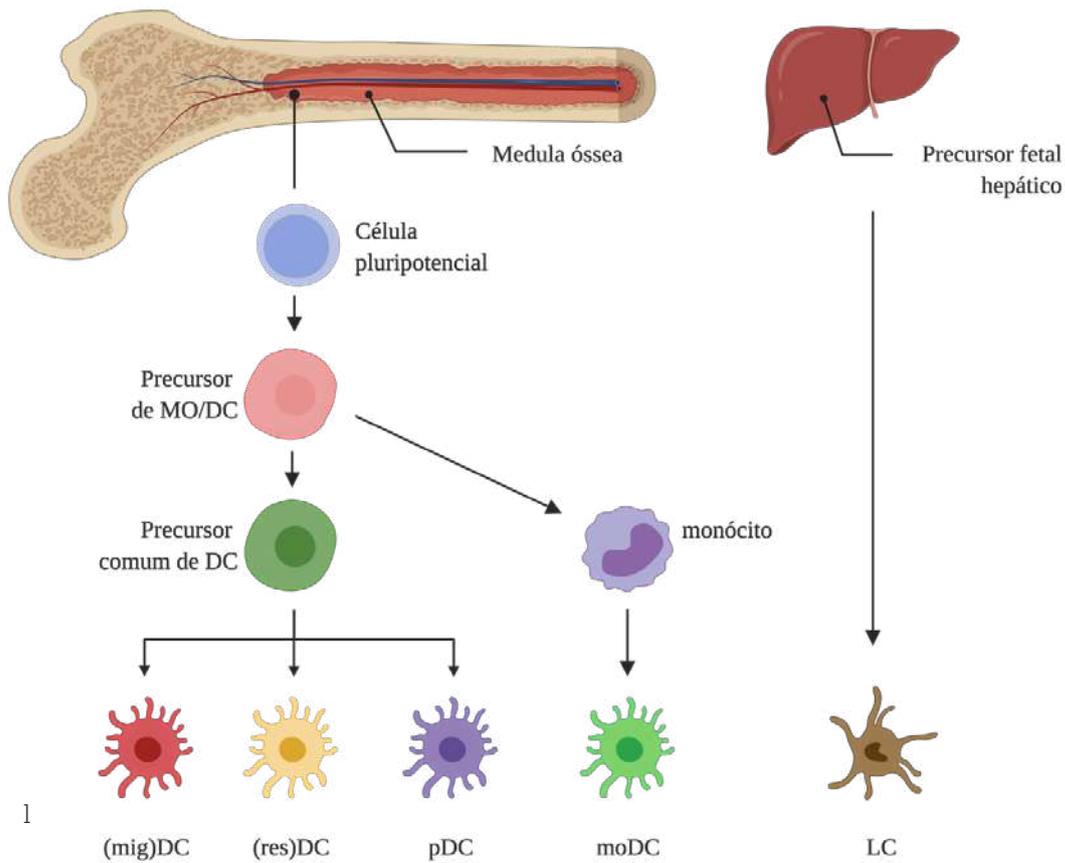
Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

↑ **Figura 3** - Modulação pró-inflamatória dos macrófagos no tecido. Após a entrada de patógenos no hospedeiro (infecção,) ou deposição de antígenos a partir da vacinação, os macrófagos iniciam a modulação da resposta inflamatória, que pode ser dividida em quatro fases. **I.** Os macrófagos através dos seus PRRs superficiais reconhecem PAMPs dos patógenos, iniciando assim a resposta inflamatória. **II.** Em seguida, através de quimiocinas (CXCL-8 e CCL-2) realizam a quimioatração de neutrófilos e monócitos ao sitio de infecção. Ainda, de modo a aumentar o número de células fagocíticas teciduais, os macrófagos residentes podem estimular a proliferação in situ de outros macrófagos (residentes ou diferenciados a partir de monócitos) por meio da IL-4. **III.** Em sequência, os macrófagos são ativados e podem se diferenciar a M1, os quais são importantes contra patógenos intracelulares. Alternativamente, podem se diferenciar a M2, que atuam contra parasitas. Os macrófagos ativados (M1 e M2) secretam um painel amplo de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a eliminação de patógenos. **IV.** Após a infecção, os macrófagos assumem função anti-inflamatória (M2), necessária para terminar a inflamação e promover a reparação do tecido.

Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

As células dendríticas (DC) representam o tipo celular residente dominante e são consideradas peças-chave para a indução da resposta imune adaptativa. Na derme e mucosas, as DC estão estrategicamente localizadas e muitos fenótipos podem ser encontrados, os quais possuem funções biológicas diferentes. Levando em consideração a ontogenia das células dendríticas, elas podem ser classificadas como DC convencionais (cDC), cuja função consiste em apresentar antígenos e induzir respostas de linfócitos; ou em DC plasmocitoides (pDCs), também conhecidas como células produtoras de interferon (IFN), cuja principal função consiste na produção de IFN-I.

As cDC podem ser divididas em duas subpopulações, levando em consideração o tecido inicial de sua residência (**Figura 4**). No interior do baço, linfonodos e placas de Peyer encontram-se as DC residentes dos tecidos linfoides [(res)DC]. Diferentemente, as células DC migratórias [(mig)DC] estão presentes em tecidos não linfoides, como, por exemplo, pulmão, pele e lâmina própria, e migram para os órgãos linfoides circundantes espontaneamente ou após receberem estímulos inflamatórios que estimulem o receptor CCR7. Uma característica singular das (mig)DC é a alta expressão de moléculas de MHC-II, as quais serão utilizadas para apresentar peptídeos antigênicos aos linfócitos T helper.



↑ **Figura 4** - Classificação das células dendríticas (DC) de acordo com o seu desenvolvimento ontogênico.

Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

Outras subpopulações, como por exemplo, DCs derivadas de monócitos (moDC) e células de Langerhans (LC), são igualmente importantes (**Figura 4**). As moDC são produzidas fundamentalmente no contexto pró-inflamatório e possuem capacidade de processar e apresentar antígenos. As LC estão localizadas na epiderme em íntimo contato com os queratinócitos, os quais produzem fatores solúveis necessários para a sobrevivência e residência das LC nesse tecido. De forma análoga aos macrófagos residentes, as LC são produzidas partir de um pool de precursores semeados diretamente na epiderme durante o desenvolvimento embrionário.

Funcionalmente, as DC são especializadas em capturar, processar e apresentar peptídeos derivados de antígenos presentes no seu entorno aos linfócitos T helper ($CD4^+$) ou linfócitos T citotóxicos ($CD8^+$), através de moléculas de MHC-II e MHC-I, respectivamente. Antígenos exógenos são capturados por fagocitose, endocitose e micropinocitose, dependendo da subpopulação de DC e estado de ativação. Interessantemente, as LC podem migrar para a derme e transferir peptídeos associados ao MHC-II para as (mig)DC, as quais migram rapidamente para os linfonodos, de modo a iniciar a apresentação de antígenos. De forma similar, macrófagos intestinais podem transferir antígenos às cDC através de conexões intercelulares do tipo “gap”, facilitando a chegada dos antígenos aos linfonodos mesentéricos.

Já nos linfonodos, as DC irão instruir a diferenciação dos linfócitos T helper por meio de citocinas específicas. Os linfócitos T_{H1} , responsáveis pela produção de IL-2, IFN- γ e TNF- β , e associados à proteção contra patógenos intracelulares, são diferenciados a partir da IL-12 secretada pelas DC. Por sua vez, os linfócitos T_{H2} são diferenciados por conta do estímulo da IL-4, produzindo, em consequência, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13; esses linfócitos estão maiormente implicados nas respostas contra helmintos, exposição a venenos e doenças alérgicas. Ambos os linfócitos T_{H1} e T_{H2} podem ativar a expansão clonal dos linfócitos B e, conseqüentemente, a produção de anticorpos, como veremos mais adiante.

Outras células, como eosinófilos, basófilos, células NK e linfócitos TCR $\gamma\delta$ também compõem a fração celular da imunidade inata. Dessas células, merece destaque os linfócitos TCR $\gamma\delta$, que são abundantes no sangue periférico dos suínos e podem matar diretamente patógenos sem a implicação/restricção do MHC-I. Nessa linha, conforme já demonstrado pelo grupo do prof. Frandoloso, cepas virulentas de *Glaesserella parasuis* podem induzir a depleção específica dessas células, um mecanismo de evasão do sistema imunológico que facilita a difusão sistêmica do agente e o desenvolvimento da doença de Glässer.

Além das células mencionadas, a resposta imune inata possui um arsenal de moléculas solúveis capazes de matar patógenos, de facilitar o seu reconhecimento (opsonização), ou mesmo de modular o sistema imunológico. Com relação a estas moléculas merecem destaque as seguintes: proteínas do sistema complemento, peptídeos defensivos do hospedeiro (defensinas e catelecidinas), lisozima, colectinas, antileucoprotease, e proteínas surfactantes A e D.

6.3 Resposta imune adaptativa

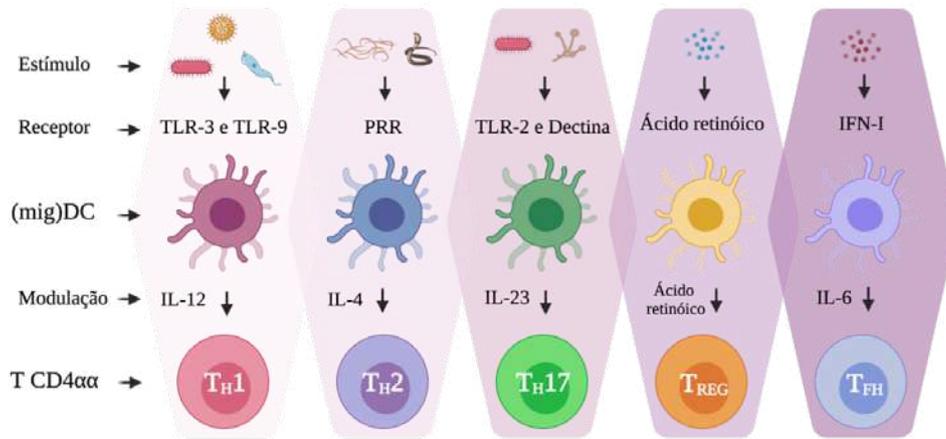
A resposta imune adaptativa consiste em um tipo de imunidade customizada, especializada e responsável por garantir aos suínos capacidade de sobreviver em presença de inúmeros desafios infecciosos. O treinamento dessa imunidade ocorre de forma natural, após o contato com agentes infecciosos na granja, ou mediante vacinação; esta, em relação à infecção natural, tem como principal benefício a ausência de desenvolvimento de doença.

Através dessa imunidade, os suínos controlam as infecções por meio de anticorpos, respostas citotóxicas mediadas pelos linfócitos T CD8 $\alpha\beta$, e ainda através das citocinas moduladoras secretadas pelos linfócitos T_H1. Importante notar que as características patogênicas dos microrganismos influenciam diretamente no tipo de resposta adaptativa que será desenvolvida; por exemplo, durante uma infecção respiratória pelo vírus influenza H1N1 o sistema imunológico desenvolverá anticorpos (IgGs) neutralizantes e linfócitos T citotóxicos específicos circulantes. Por outro lado, se a infecção fosse por *Glaesserella parasuis*, apenas anticorpos se desenvolveriam, sobretudo os da classe IgG. Ainda, se a infecção fosse por *Mycoplasma hyopneumoniae*, seria possível observar a presença de IgGs e de linfócitos T_H1 e T_H17, implicados no processo de controle desse microrganismo.

O desenvolvimento da resposta imune adaptativa é complexo e mediado por ligações físicas interleucocitárias e por inúmeras moléculas solúveis secretadas pelas células dendríticas e pelos linfócitos T helper CD4 $\alpha\alpha$. A gênese dessa resposta ocorre exclusivamente dentro dos órgãos linfoides secundários; já os produtos solúveis (anticorpos) e as células efectoras (linfócitos T CD8 $\alpha\beta$ e CD4 $\alpha\alpha$) abandonam o órgão linfóide e circulam pelos fluidos corporais ou patrulham os tecidos, respectivamente. Sempre em busca do patógeno que desencadeou a resposta imune em questão.

Após a aplicação de uma vacina, utilizando como exemplo uma vacina formulada com *Glaesserella parasuis* (bacterina), as células dendríticas migratórias ou aquelas derivadas de monócitos iniciarão a captura do antígeno vacinal no local de aplicação da vacina. Uma vez fagocitado, as (mig)DC iniciam o processamento e seleção de peptídeos antigênicos que serão carregados aos MHC-II e expostos em sua superfície. Em seguida, as (mig)DC ativadas migram aos gânglios linfáticos, que drenam a região de aplicação da vacina, dirigindo-se à zona formada pelos linfócitos T helper. Em paralelo, antígenos solúveis presentes na formulação da vacina são rapidamente drenados aos mesmos gânglios linfáticos, e são capturados pelas (res)DC e macrófagos localizados na região subcapsular, aproxima à desembocadura dos vasos linfáticos aferentes. Essas células podem transportar antígenos complexos até os folículos primários formados pelos linfócitos B virgens, ou mesmo, no caso de as (res)DC fagocitar, processar e apresentar peptídeos aos linfócitos T helper.

Na zona dos linfócitos T, as células dendríticas selecionarão linfócitos T helper que expressem TCRs capazes de reconhecer os peptídeos carregados em seus MHC-II e, após a interação de alguns receptores (por exemplo CD40-CD154 e CD80/86-CD28), as DC iniciam a modulação da diferenciação do linfócito T helper naive em fenótipos específicos mediante a secreção de citocinas (**Figura 5**).



↑ **Figura 5** - Estratégias moleculares utilizadas pelas células dendríticas para diferenciar linfócitos T naïve. Infecções virais, bacterianas e por protozoários modulam preferencialmente resposta T_H1 . Parasitas, venenos e processos alérgicos estimulam a diferenciação de linfócitos T_H2 . Infecções bacterianas e fúngicas podem estimular citocinas que diferenciam linfócitos T_H17 . O ácido retinóico promove a produção de linfócitos T_{REG} (anti-inflamatórios), e, no gânglio, o IFN tipo I induz a diferenciação dos linfócitos T_{FH} , que são importantes para a resposta dos linfócitos B e consequente produção de anticorpos.

Fonte: Adaptado de HILLIGAN, K.L.; RONCHESE, F., 2020.

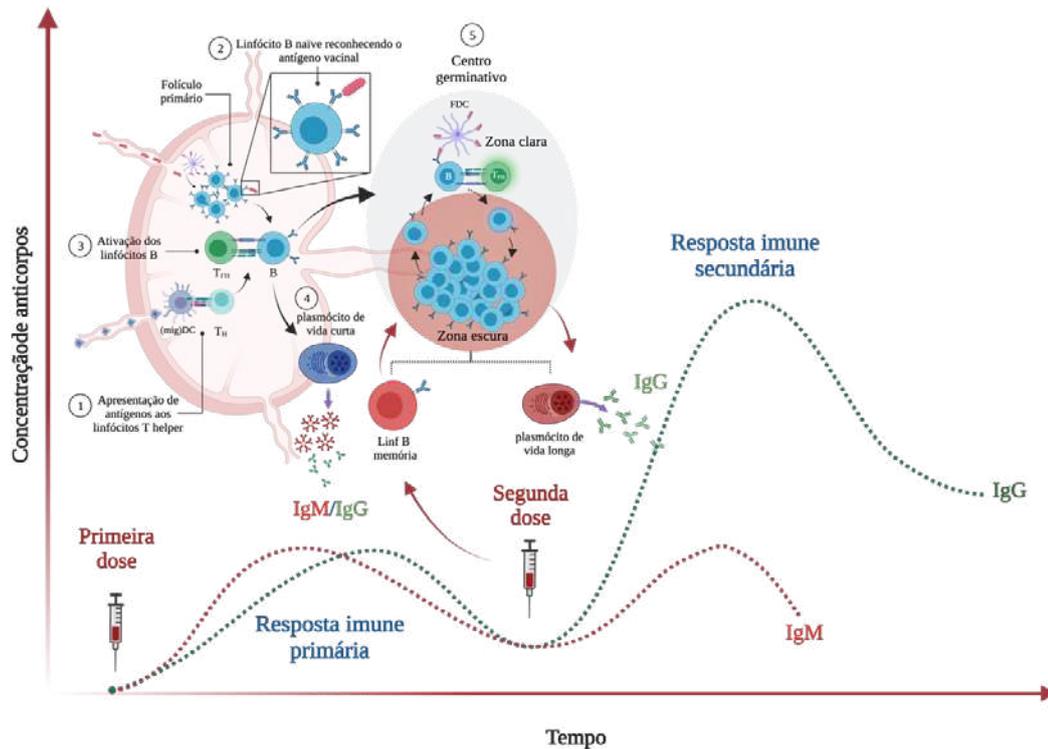
Os linfócitos T ativados e diferenciados (T_{FH} , por exemplo) se expandem clonalmente e se dirigem para a zona ganglionar que acaba de receber linfócitos B selecionados nos folículos primários. Nesses folículos, milhões de linfócitos B naïve procedentes da medula óssea estão estrategicamente localizados de modo a reconhecer diretamente antígenos solúveis ou transportados pelos macrófagos e/ou (res)DC. Os linfócitos B selecionados, que possuem BCRs específicos para o antígeno vacinal, aumentam a expressão superficiais de CD40 e IL-4R, e abandonam o folículo primário para formar o centro germinativo (CG). Para a formação do CG, os linfócitos B necessitam receber estímulos adicionais de ativação, fornecidos pelos linfócitos T helper ativados (ligação do CD154 ao CD40 e secreção de IL-4 → IL-4R) (**Figura 6**).

Após o início da expansão clonal dos linfócitos B, algumas células se diferenciam rapidamente em células B plasmáticas, que são de vida curta e podem secretar anticorpos da classe IgM e IgG; uma estratégia inteligente para conferir ao hospedeiro um estado de resistência parcial imediato. Por outro lado, a maioria das células B clonadas seguem proliferando na zona escura do centro germinativo, de modo a aumentar a afinidade do BCR (hipermutação somática) pelo antígeno vacinal. Uma vez proliferadas, as novas células B migram para a zona clara do centro germinativo, onde encontram células dendríticas foliculares (FDC) carregadas superficialmente com antígenos da vacina. Nesse momento, se o BCR do linfócito B clonado reconhecer com alta avidéz (força) o antígeno vacinal presente na superfície das FDC, ele recebe um estímulo das células T_{FH} para continuar proliferando na zona escura. De forma contrária, os linfócitos B com BCRs de baixa avidéz pelo antígeno

vacinal entram em apoptose. Ao longo desse processo, os linfócitos B alteram a classe do anticorpo que será secretado (IgM → IgG) e, ao final do processo, dois fenótipos principais de células B serão geradas: i) células B de memória e ii) células B plasmáticas de vida longa. Essas células caracterizam o final da resposta imune primária (**Figura 6**).

O tempo médio para o desenvolvimento da resposta imune primária induzida mediante a vacinação varia entre 14 a 21 dias; e a revacinação (quando o protocolo de imunização é baseado na aplicação de duas doses vacinais) tem por objetivo estimular as células de memória e, conseqüentemente, promover a rápida diferenciação das células B plasmáticas de vida longa, que secretam elevadas concentrações de anticorpos (IgG, sobretudo) com alta especificidade pelo antígeno vacinal. Temporalmente, 7 dias após a revacinação é possível observar um incremento nos títulos de IgGs circulantes, no entanto, os títulos máximos são alcançados normalmente aos 14 dias pós-revacinação. É importante notar que a potência sorológica é própria de cada vacina licenciada ou autógena, não sendo correto assumir que a cinética da resposta de anticorpos seja igual para todas. Nesse particular, é muito importante respeitar o intervalo entre doses indicado pelo fabricante da vacina. Ainda, quando necessário alterar um protocolo de vacinação indicado em bula em razão da ocorrência temporal de alguma doença, especialmente aquelas observadas na fase de creche, recomenda-se realizar uma prova-piloto⁵ para validar o novo protocolo de imunização.

5. Algumas vacinas licenciadas recomendam a aplicação da segunda dose vacinal 21 dias após a primeira. Nesse caso, pensando nas infecções produzidas por *Glaeserella parasuis* e *Streptococcus suis* (acometem leitões com 35 a 49 dias de vida), esse intervalo é demasiadamente longo, e os animais vacinados potencialmente não terão imunidade protetora no momento crítico da infecção. Assim, para alterar um protocolo de vacinação indicado em bula é preciso avaliar a potência sorológica da vacina no novo protocolo, por exemplo, aplicação da vacina aos 21 e 35 dias (D) de vida. Para tal, um total de 60 animais devem ser brincados. Desse total, 30 deverão ser vacinados e os outros 30 não deverão receber a vacina teste. Amostras de sangue deverão ser coletadas sempre dos mesmos animais em 4 momentos, a saber: D21 (pré-vacinação), D35 (revacinação), D42 (7 dias após a revacinação) e D49 (14 dias após a revacinação). No laboratório, os títulos de IgGs antimicroorganismo vacinal deverão ser determinados mediante técnicas sorológicas (Elisa, citometria de fluxo, inibição da hemaglutinação, etc.). A comparação entre os títulos observados nos animais vacinados em relação ao grupo não vacinado indicará a potência sorológica do novo protocolo de vacinação. Por fim, é muito importante que o estudo não seja realizado em granjas altamente desafiadas, já que a interpretação dos resultados poderá ser difícil ou mesmo impossível. As vacinas licenciadas ou autógenas para suínos não são do tipo Diva (differentiate infected from vaccinated animals), portanto, não é possível diferenciar os anticorpos vacinais daqueles induzidos pela infecção natural. Nesse protocolo, a inclusão do grupo não vacinado é a única forma possível para entender a potência sorológica do novo protocolo.



↑ **Figura 6** - Desenvolvimento da resposta imune adaptativa de base humoral mediante vacinal. Neste exemplo, ilustram-se os principais eventos que ocorrem no interior dos linfonodos durante um processo de imunização baseado na aplicação de duas doses vacinais. **I.** As células dendríticas migratórias [(mig)DC] alcançam a zona dos linfócitos T helper (TH) e iniciam a apresentação de antígenos. **II.** Os linfócitos B naíve que reconhecem o antígeno vacinal drenado para o interior do folículo primário são selecionados e migram para a fronteira que separa a zona dos linfócitos T e B. **III.** Os linfócitos TH (muitos diferenciados em TFH) estimulam a proliferação dos linfócitos B com BCR específico para o antígeno vacinal. Nesse momento, **IV.** alguns linfócitos B se diferenciam em células plasmáticas de vida curta, que podem secretar IgM e IgGs. Essas imunoglobulinas (baixa especificidade/avidéz) aparecem no sangue já na primeira semana pós-vacinação, no entanto, em títulos incapazes de controlar infecções intensas. Por outro lado, os linfócitos B proliferados, em sua maioria, irão formar o centro germinado (GC). **V.** No CG ocorrerá a hipermutação somática (zona escura) e a seleção dos linfócitos B com alta afinidade/avidéz pelo antígeno vacinal (zona clara). Ao final da resposta imune primária (14-21 dias), serão formados linfócitos B de memória (armazenados na medula óssea e gânglios linfáticos) e células plasmáticas de vida longa. A revacinação estimulará os linfócitos B de memória, que rapidamente proliferarão e se diferenciarão em células plasmáticas capazes de secretar altas quantidades de IgGs, que podem ser consideradas um marcador da resposta imune secundária.

Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

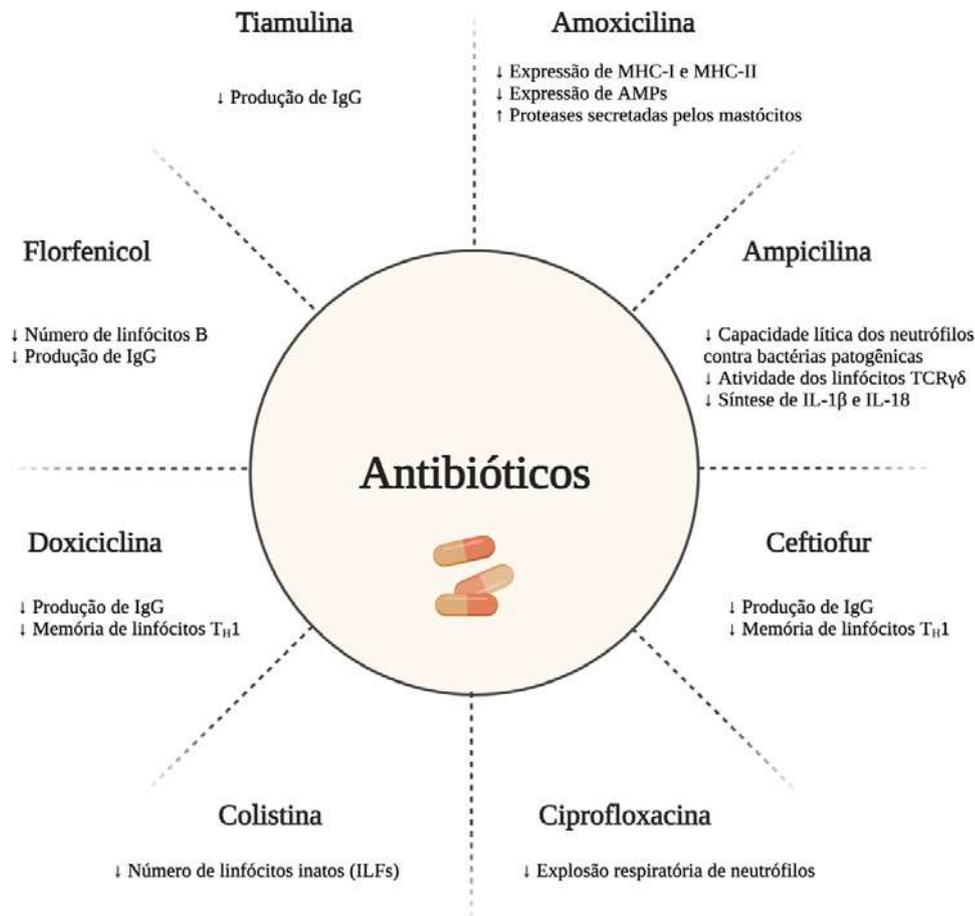
Vacinas de dose única representam uma evolução para os programas sanitários; do ponto de vista animal, significa uma injeção a menos (um ganho de bem-estar) e, na perspectiva de manejo, evita o desgaste físico e reduz custos relacionados à revacinação. Imunologicamente, as vacinas de dose única carregam em suas formulações estratégias inteligentes, que visam à liberação dos antígenos ao longo das respostas imunes primárias e secundárias; e mimetizam a gênese da resposta imune conforme ilustrado na **Figura 6**. Novamente, a velocidade da resposta de anticorpos é intrínseca de cada vacina e, normalmente, os títulos máximos de anticorpos alcançados com vacinas imunogênicas de dose única não são estatisticamente diferentes daqueles induzidos por formulações de duas doses.

6.4 Impacto dos antibióticos na microbiota e consequentemente no sistema imunológico

A microbiota intestinal está intimamente relacionada com o desenvolvimento do sistema imunológico dos suínos, sua composição afeta as respostas imunológicas e, consequentemente, o perfil de susceptibilidade dos animais aos desafios infecciosos. O uso de antibióticos durante surtos de doenças bacterianas tem por objetivo interromper/controlar o processo de infecção; contudo, seu efeito não é específico e, na maioria das vezes, os antibióticos acabam afetando as comunidades microbianas comensais e que residem nas mucosas.

A colonização do trato gastrointestinal e respiratório dos leitões ocorre ao longo das primeiras semanas de vida extrauterina, e exerce influência diretamente sobre a capacidade de o hospedeiro combater infecções. Estudos realizados em humanos demonstram que o uso de ciprofloxacina durante 5 dias consecutivos reduz a diversidade da microbiota entérica, o que, do ponto de vista microbiológico, seria um resultado esperado. No entanto, 4 semanas após o tratamento, embora a grande maioria das comunidades bacterianas sejam restabelecidas, vários táxons bacterianos não se recuperaram, indicando que as alterações na microbiota podem persistir após um curto tratamento com antibióticos orais. Nessa linha, o uso prologando de antibióticos, uma prática comum na suinocultura nacional, pode alterar profundamente a composição da microbiota e, na mesma proporção, a capacidade funcional do sistema imunológico.

Para representar os possíveis efeitos dos antibióticos sobre o sistema imunológico, ilustramos na **Figura 5** as alterações produzidas por algumas moléculas sobre a expressão de MHC-I e II (moléculas utilizadas para a apresentação de antígenos), expressão de peptídeos antimicrobianos (AMPs), resposta dos neutrófilos, linfócitos (TCR $\gamma\delta$, T_H1 e B) e síntese de IgGs. Esses resultados derivam de estudos realizados em diferentes espécies de mamíferos, de modo que a interpretação precisa ser realizada com cautela. Contudo, é inequívoco que o uso de antibióticos durante as primeiras semanas de vida dos leitões, bem como concomitantemente ao principal período de imunização, não é recomendável. Primeiro, por impactar no amadurecimento do sistema imunológico, e segundo, em razão do impacto direto de algumas moléculas sobre os linfócitos B.



↑ **Figura 7** - Antibióticos que alteram a microbiota e afetam a resposta imunológica. Estudos realizados em camundongos, ratos e suínos (doxiciclina, ceftiofur e tiamulina).

Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

6.5 Novas tecnologias em vacinologia

Vacina pode ser definida como um produto biológico seguro utilizado para induzir uma resposta imunológica protetora contra doenças que afetam a vida dos suínos e a suinocultura como um todo. Desenvolver uma vacina segura, imunogênica, protetora e que induza longa duração de imunidade representa um desafio para a indústria de biológicos veterinários. Se pensarmos na construção de uma vacina, os antígenos (derivados diretamente do patógeno-alvo ou produzidos de forma recombinante e/ou sintética) representam o componente essencial; e, na maioria dos desenvolvimentos, a seleção dos antígenos que serão utilizados nas vacinas representa uma etapa crítica e que consome bastante tempo.

Quimicamente, diferentes antígenos podem induzir respostas protetoras. Os antígenos mais imunogênicos são de base proteica, no entanto, como já demonstrado na medicina humana e ve-

terinária, polissacarídeos capsulares podem também estimular respostas protetoras. A título de exemplo, vacinas baseadas na cápsula polissacarídica de *G. parasuis* (agente etiológico da doença de Glässer) e *Streptococcus pneumoniae* (causador de pneumonia e meningite em humanos) são protetoras; no entanto, o perfil de proteção é sobretudo homólogo, o que representa uma limitação quando pensamos em agentes fenotipicamente diversos como é o caso de *G. parasuis*.

Durante o desenvolvimento de uma vacina veterinária licenciada, a proteção conferida pela vacina é avaliada em estudos clínicos controlados, que relacionam o perfil da resposta imunológica induzida pela formulação vacinal (antígeno potencializado por um ou mais adjuvantes) com a proteção clínica (prevenção da infecção/colonização, redução de sinais clínicos de doença, porcentagem de sobreviventes e performance, por exemplo) diante de um desafio controlado (infecção experimental). Caracterizar o perfil da resposta imunológica vacinal (títulos de anticorpos, determinação de subclasses funcionais e resposta celular) responsável pela proteção clínica representa outro desafio e, nessa linha, existem opiniões diferentes sobre a definição de correlação de proteção.

De forma simplista, o mecanismo de proteção de uma vacina pode ser direto, ou seja, relacionado com uma resposta imune funcional que confere proteção direta quando presente em níveis suficientes. Por exemplo, a indução por meio de vacinas de anticorpos neutralizantes contra a toxina dermonecrótica de *Pasteurella multocida* confere proteção direta ao neutralizar o efeito biológico da toxina. Dessa forma, conhecer o título de anticorpos neutralizantes na perspectiva clínica é útil para o clínico veterinário avaliar se a vacina em uso na granja está induzindo o nível de proteção esperado e correspondente à proteção.

Por outro lado, o efeito de proteção induzido por uma vacina pode ser indireto e, nesse caso, os anticorpos medeiam respostas funcionais que acabam controlando a infecção. Nesse particular, algumas vacinas podem induzir anticorpos que facilitam o processo de fagocitose e destruição do agente infeccioso (opsonofagocitose, mecanismo importante contra *G. parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *P. multocida*, *Streptococcus suis*, por exemplo). Na mesma linha, anticorpos fixadores do sistema complemento são igualmente importantes contra a maioria das bactérias e vírus de interesse suíno. Infelizmente, a análise específica de anticorpos opsonizantes não é realizada na rotina dos laboratórios veterinários por conta da estrutura e conhecimento técnico necessário.

As vacinas tradicionais são classificadas há séculos como “vivas” ou “inativadas”. Contudo, nas últimas décadas, vacinas modernas têm sido produzidas a partir de plataformas inteligentes, como, por exemplo: vacinas vetoriais (virais e bacterianas), vacinas baseadas em ácidos nucleicos (DNA e RNA), vacinas baseadas em partículas virais sem material genéticos (VLP) e vacinas baseadas em proteínas recombinantes mutantes.

Com relação às vacinas tradicionais, é importante destacar que as vacinas vivas, por infectar e replicar nas células do hospedeiro, podem representar um problema em indivíduos imunocomprometidos e, nestes, seu uso não é recomendável. Por outro lado, em indivíduos competentes, essas vacinas induzem uma potente resposta imunológica. As vacinas inativadas são formuladas, de forma geral, por microrganismos inteiros mortos, proteínas de membrana

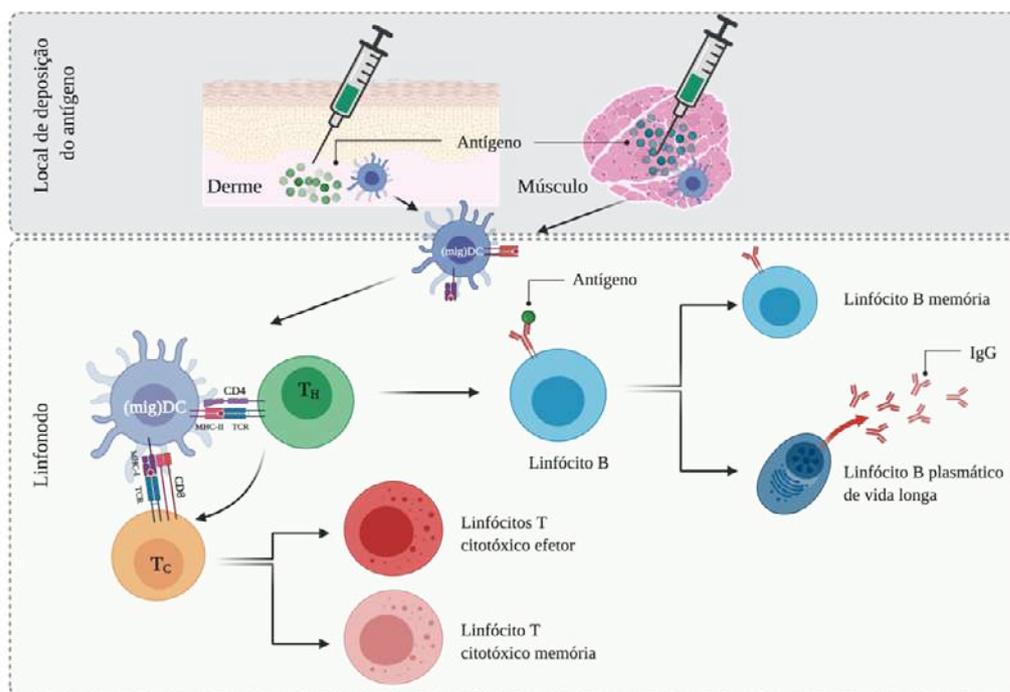
purificadas, proteínas secretadas (toxinas) pelo microrganismo e proteínas recombinantes. Independentemente do tipo de antígeno, todos recebem um tratamento químico, com o objetivo de eliminar o seu efeito biológico no hospedeiro.

As vacinas inativadas necessitam ser potencializadas com adjuvantes para conseguir estimular uma resposta imunológica. Muitos adjuvantes licenciados estão disponíveis⁶, no entanto, a escolha de qual será utilizado na formulação vacinal é laborioso e poderá determinar o sucesso e/ou fracasso da resposta protetora da vacina. Infelizmente, até o presente momento, não existe um único adjuvante que estimule respostas funcionais e protetoras em combinação com qualquer antígeno. Essa limitação impacta diretamente o sucesso de algumas vacinas autógenas, que, pela característica intrínseca do desenvolvimento, não possui tempo hábil para determinar o melhor adjuvante para potencializar a resposta contra o microrganismo causador da patologia na granja.

Além da base antigênica e adjuvante, uma vacina pode conter preservantes (ex.: timerosal), emulsificantes (ex.: polissorbato) e estabilizantes (ex.: gelatina, albumina e sorbitol). Ainda, algumas vacinas podem conter resíduos do processo de produção do antígeno, como: antibióticos, proteínas derivadas de leveduras, formaldeído e glutaraldeído. Exceto em casos de alergias a algum desses componentes (pouco frequente em suínos), pequenas quantidades dessas moléculas não representam nenhum risco à vida dos suínos e humanos.

Na suinocultura, a grandíssima maioria das vacinas licenciadas em uso conferem proteção através de anticorpos. Algumas vacinas induzem resposta mistas contra *Mycoplasma hyopneumoniae* (anticorpos + linfócitos T_H1 e T_H17), influenza e circovírus suíno tipo 2 (anticorpos + linfócitos T citotóxicos), por exemplo. O tipo de resposta imunológica pode ser modulado pelo uso estratégico de moléculas adjuvantes contidas na formulação da vacina, bem como pela via de aplicação da vacina. Na **Figura 8**, ilustramos resumidamente os mecanismos de indução da resposta imune humoral (anticorpos) e celular (linfócitos T helper e citotóxicos) a partir da vacinação.

6. Os adjuvantes (potencializadores ou imunomoduladores) são utilizados há décadas com o objetivo de melhorar a resposta imunológicas induzida pelo antígeno vacinal. A seguir, descrevemos alguns exemplos de adjuvantes: (i) sais minerais (hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio e fosfato de cálcio), (ii) emulsões oleosas (óleo-em-água, e água-em-óleo), (iii) adjuvantes particulados [virossomo, complexos de saponina e lipídeos-ICOSM e poli (ácido láctico-co-glicólico)-PGLA], (iv) derivados naturais ou sintéticos de microrganismos (monofosforil lipídeo A – MPL, CpG, toxinas modificadas) e (v) partículas inertes (ouro).



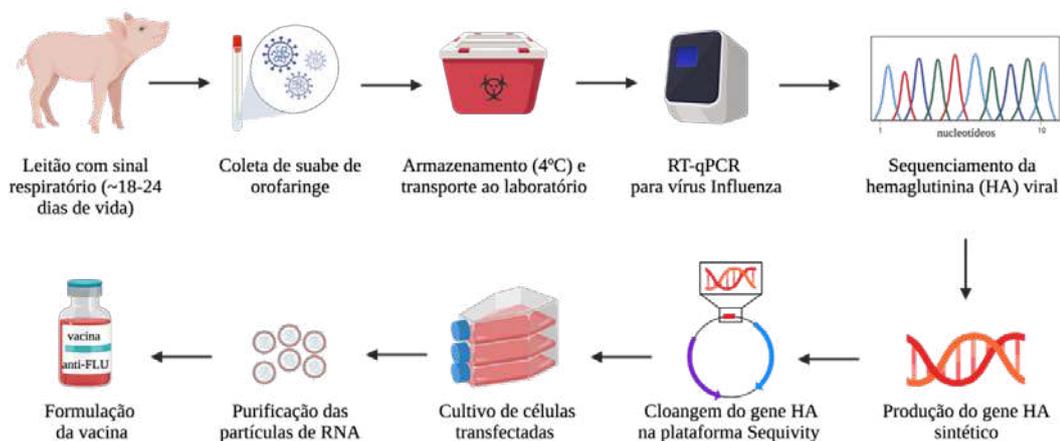
↑ **Figura 8** - Desenvolvimento da resposta imune adaptativa mediante vacinação.

Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

Com relação às vacinas modernas, a pandemia da Covid-19 demonstrou a necessidade urgente de plataformas tecnológicas flexíveis e capazes de produzir em escala industrial vacinas necessárias para controlar a disseminação de doenças humanas e animais. Nesse particular, testemunhamos o desenvolvimento de vacinas licenciadas e eficazes contra o SARS-CoV-2 numa velocidade jamais imaginada antes; tudo isso em razão dos descobrimentos públicos e disponíveis na área da imunologia, vacinologia, biologia de sistemas de expressões proteicas, genômica e bioinformática.

A experiência que a indústria farmacêutica ganhou ao longo da pandemia da Covid-19 irá, com certeza, ser aplicada na prevenção de importantes doenças virais que afetam a produção de suínos. Nesse particular, destacam-se as vacinas virais vetoriais, bem como aquelas baseadas em partículas contendo RNA. Com relação a esse último tipo de vacina, sobressai-se a plataforma comercial Sequivity® (MSD, USA), que é eficientemente utilizada para produzir vacinas customizadas contra o vírus influenza. Sua aplicação não se restringe a esse vírus, podendo ser utilizada para produzir vacinas contra muitos outros vírus de interesse suíno (PCV-3, vírus da diarreia epidêmica suína – PED, etc.). Uma característica singular dessa plataforma é que o isolamento clássico do microrganismo não é necessário, apenas a informação genética condificante do antígeno-alvo, conforme ilustrado na **Figura 9**.

Desenvolvimento de vacina de RNA contra o vírus Influenza - Plataforma Sequivity



↑ **Figura 9** - Desenvolvimento de vacinas virais customizadas através da Plataforma Sequivity[®] - MSD. Nesse exemplo, ilustra-se o desenvolvimento de uma vacina contra o vírus influenza. Na granja, o médico veterinário realiza a identificação de leitões doentes e coleta amostras de suabe de orofaringe. As amostras são transportadas refrigeradas ao laboratório de diagnóstico. No laboratório, o RNA total contido na amostra é extraído e a detecção molecular do vírus influenza é realizada mediante RT-qPCR. Amostras positivas são enviadas para sequenciamento (gene hemaglutinina - HA). A sequência completa do gene HA é utilizada para produzir o gene HA sintético, que é clonado dentro do vetor (vírus da encefalite equina venezuelana modificado), formando a plataforma Sequivity[®]. Após a transfecção de células eucariotas, produção e purificação das partículas de RNA, a vacina é formulada e enviada para a granja.
Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

Por último, em razão das características do modelo atual de produção de suínos, da intensa tecnificação do sistema, das recomendações de bem-estar animal, é inquestionável que as vacinas do futuro serão diferentes. Primeiro, a via intradérmica será cada vez mais utilizada por diferentes razões: **(i)** por tratar-se de uma superfície que aceita um número alto de antígenos, ou seja, inúmeras vacinas podem ser aplicadas simultaneamente; **(ii)** os dispositivos para aplicação dessas vacinas serão preferencialmente sem agulhas, o que torna o procedimento de vacinação seguro para os animais e prático para o vacinador; **(iii)** os animais não precisam necessariamente serem contidos fisicamente, o que facilita a operação; **(iv)** esse procedimento reduz estresse, bem como reações locais pós-vacinação. Segundo as vacinas serão principalmente de dose única; o que impõe um enorme desafio para a indústria farmacêutica, especialmente no desenvolvimento de vacinas que visam proteger leitões na fase de creche. Terceiro, vacinas serão majoritariamente polivalentes, sempre e quando a combinação de microrganismos for possível.

6.6 A utilização das vacinas como ferramenta e fatores na promoção do bem-estar animal

A Organização Mundial da Saúde Animal (OIE – World Organization for Animal Health) possui uma série de recomendações para o bem-estar e, no capítulo 7.13 do Código Sanitário de Animais Terrestres, descreve o seguinte: “O bem-estar animal é baseado na prevenção de doenças e tratamento veterinário adequado, proteção, manejo e nutrição, além de um abate humanitário”.

As enfermidades têm influência no comportamento dos animais; suínos doentes são frequentemente sujeitos à intensificação de eventos estressantes por parte de seus companheiros de baia. Consequentemente, constituem populações vulneráveis dentro do plantel e apresentam atitudes comportamentais diferenciadas. Comportamentos como redução de consumo de ração e água, diminuição da exploração, letargia e busca de calor são, frequentemente, os primeiros sinais clínicos de doença observados pelos colaboradores e médicos veterinários responsáveis pelo manejo dos animais.

As alterações comportamentais em decorrência da doença surgem quando citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , cruzam a barreira hematoencefálica ou são produzidas por células gliais no sistema nervoso central. Essas citocinas atuam como neurotransmissores, produzindo alterações características na fisiologia (por exemplo, febre) e comportamento (por exemplo, anorexia).

Dessa forma, a condição do indivíduo está intimamente ligada à sua saúde, seja para suínos, aves, bovinos, ou mesmo para o ser humano. Portanto, podemos afirmar que “sem sanidade (saúde animal), não há bem-estar animal”. Os animais precisam estar saudáveis e serem tratados imediatamente ao surgir qualquer injúria e, quando doentes, devem ser isolados e tratados separadamente dos demais animais da baia.

Dentre os fatores associados ao bem-estar dos animais, está a prevenção de enfermidades. Nesse ponto, é inquestionável que a vacinação assume grande importância na prevenção, e o seu impacto é positivo sobre o bem-estar animal e na saúde pública. No que tange ao animal, restringe/controla o uso massivo de antimicrobianos, que, como já mencionado, acabam eliminando grupos bacterianos importantes, que formam a microbiota entérica. A disbiose transitória impacta a performance, comportamento e, fundamentalmente, o sistema imunológico dos suínos. Na perspectiva da saúde pública, a redução dos antimicrobianos na produção animal é uma necessidade aguda, em razão do surgimento frequente de bactérias multirresistentes. As vacinas, conjuntamente com o manejo e medidas de biossegurança, formam os pilares para avançarmos nesse caminho. O desenvolvimento de produtos biológicos menos reativos e cada vez mais eficazes, além de impactar positivamente a performance dos animais, mitigam episódios de doenças, o que é positivo do ponto de vista do bem-estar.

Considerando-se o status sanitário, a vacinação promove um efeito coletivo muito importante, que conhecemos por imunidade de rebanho. O objetivo principal das vacinas utilizadas na produção de suínos e, de maneira geral, na produção animal, consiste na proteção individual do animal espécime vacinado. Já o impacto esperado da vacinação é mais amplo, e está relacionado à prevenção absoluta ou à diminuição significativa de sinais clínicos resultantes da infecção produzida pelo

microrganismo-alvo da vacinação do rebanho. Entretanto, é consenso que as vacinas utilizadas na medicina veterinária conferem somente proteção parcial, ou seja, controlam as apresentações clínicas das doenças, reduzem as lesões macroscópicas, mas não impedem a colonização e transmissão do agente infeccioso. Dessa maneira, mesmo em rebanhos vacinados, é normal observar a perpetuação de infecções subclínicas, o que torna imprescindível a manutenção e o correto ajuste dos programas preventivos vacinais.

6.7 A utilização das vacinas como ferramenta para diminuir o uso de antimicrobianos

O uso excessivo de antimicrobianos (ATM) na produção de suínos é consenso entre a grande maioria dos profissionais da suinocultura, assim como as ações devem ser direcionadas para atender à necessidade de redução do seu uso, sem impactar significativamente a produção animal. Devemos considerar que a produção moderna, permite que os animais alcancem o platô da performance produtiva; contudo, os suínos estão constantemente submetidos a desafios sanitários, o que é agravado pelo modelo de produção, que facilita a disseminação de agentes infecciosos no plantel. Inevitavelmente, nesse caso, a performance produtiva é afetada por questões sanitárias.

O uso racional de ATM é um desafio no cotidiano do médico veterinário bem como dos colaboradores que estão na linha de frente da produção. Dessa forma, um trabalho em conjunto é essencial para a garantia de saúde ao plantel, bem como para a mitigar o uso desnecessário de ATM. A prevenção de doenças mediante o uso de vacinas, medidas de manejo e biosseguridade representam o caminho das pedras para alcançar esse objetivo.

Na perspectiva de redução do uso de ATM, ações que objetivam melhorias multifatoriais são necessárias e amplamente discutidas pelos profissionais da área e produtores. Hoje, a principal estratégia realizada junto aos produtores é a orientação sobre o uso de vacinas, pois reduzem a pressão de infecção e aumentam a imunidade do plantel.

O uso de vacinas como medida de controle de doenças que afetam a produção dos suínos é uma prática quase secular e, obrigatoriamente, deve fazer parte da gestão que visa à promoção de saúde do plantel. As vacinas estimulam o desenvolvimento da resposta imune semelhante ao que acontece durante uma infecção natural, porém sem os impactos negativos ocasionados pela manifestação clínica da doença. Ao prevenir um caso clínico de doença, a vacinação contribui para a redução do uso de ATM; ao mesmo tempo, influência de forma positiva no desempenho dos suínos em relação a grupos não vacinados. Levando em consideração experiências nacionais e internacionais, o uso de estratégias de algumas vacinas contra agentes entéricos e respiratórios podem substituir o uso de antibióticos promotores de crescimento de forma bem-sucedida – uma prática que se avizinha rapidamente ao nosso sistema de produção.

Para que um programa preventivo seja efetivo, é necessário caracterizar os desafios infecciosos de cada granja e, nesse particular, o diagnóstico microbiológico, sorológico e molecular são indispensáveis. É fundamental saber contra quem necessitamos induzir proteção e, somente assim, poderemos selecionar corretamente as vacinas que serão utilizadas no plantel. Ainda, é importante

lembrar que os desafios sanitários podem diferir muito entre si, inclusive quando se trata de granjas localizadas próximas. Granjas com infecções virais controladas, normalmente não apresentam desafios por agentes bacterianos secundários ou oportunistas, o que mitiga o uso de ATM de forma geral.

No início dos anos 2000, a suinocultura brasileira era afetada pela circovirose suína (causada na ocasião pelo circovírus suíno tipo 2a – PCV-2a). Inicialmente não havia vacinas disponíveis para o controle desse agente e o uso de ATM aumentou de forma exponencial para o controle de agentes bacterianos oportunistas, principalmente *Glaesserella parasuis* e *Streptococcus suis*. Interessantemente, alguns anos depois, quando as vacinas contra PCV-2a começaram a fazer parte dos programas preventivos e as perdas associadas à circovirose foram controladas, a quantidade de ATM utilizados no Brasil nunca voltou aos patamares anteriores.

Diferentemente do que ocorre com os antimicrobianos, os microrganismos não conseguem desenvolver estratégias rápidas para evadir às respostas imunológicas; portanto, não conseguem desenvolver resistências. Contudo, alguns vírus possuem altas taxas de mutações, o que podem mudar o mapa epitogênico e representar um escape imunológico; nesse caso, torna-se necessário atualizar com maior frequência algumas vacinas para manter sua eficiência.

Uma das razões para o uso excessivo de ATM pode ser devido a falhas de biossegurança, manejos incorretos, e mesmo estar associado ao ambiente em que os animais estão alojados. Nesse contexto, podemos citar também a adoção de um programa de imunização pouco efetivo (vacinas incorretas e programas de imunização desajustados aos desafios da granja), que, por vezes, são implementados na ausência de um diagnóstico correto. Quanto mais assertivo for o protocolo vacinal, maior será a redução no uso de ATM; uma prática que ao longo do tempo irá substituir o uso preventivo de ATM.

Não podemos esquecer que o uso de ATM para o tratamento de surtos de doenças bacterianas é uma necessidade e representa uma medida que visa recuperar o bem-estar dos animais. Além disso, quando respeitado o período de carência, essa prática não representa risco à saúde humana. No entanto, por se tratar de uma arma potente, os ATM não devem ser utilizados em substituição às vacinas, ou mesmo para atenuar falhas de biossegurança e manejo. E mais: conforme ilustrado na **Figura 7**, alguns antimicrobianos podem impactar negativamente a resposta imunológica dos suínos e, portanto, o uso dessas moléculas durante a fase de vacinação deve ser evitado.

De acordo com o que foi amplamente discutido, não se trata de restringir totalmente uso de antimicrobianos; no entanto, precisamos utilizá-los com critério e trabalhar na correção dos fatores que estão impulsionando o seu uso. Os antibióticos são moléculas que salvam vidas e indispensáveis para o tratamento de doenças que ainda não podem ser prevenidas mediante o uso de vacinas.

6.8 Definição do protocolo vacinal

A decisão sobre um programa vacinal é multifatorial e complexo. A avaliação individual da granja, os riscos e perdas econômicas decorrentes da doença que se deseja prevenir, o manejo da operação e sua manutenção ao longo do tempo precisam ser incluídos no estudo. Os programas sanitários devem ser adequados/customizados a cada granja, o que aumenta a complexidade e representa um elevado grau de dificuldade para o médico veterinário sanitário.

No passado a preocupação era com o controle de doenças monofatoriais, onde as vacinas desenvolvidas, geralmente monovalentes (um único agente) e associadas a medidas simples de prevenção, eram efetivas no controle e até mesmo na erradicação de alguns desafios sanitários. Porém, com desafios cada vez maiores na suinocultura moderna, seja pelo surgimento de novos agentes, seja pelo sistema de produção intensivo, síndromes ou complexos de etiologias multifatoriais passaram a integrar o rol de desafios vivenciados na clínica médica de suínos.

Infecções mistas (vírus-vírus, bactérias-bactérias e vírus-bactérias) são cada vez mais frequentes no contexto da produção atual e, nesse cenário, o grande desafio é identificar corretamente os agentes primários e secundários envolvidos no caso clínico. Em razão das características desafiadoras de muitos microrganismos (*Glaesserella parasuis*, *Mycoplasma hyopneumoniae* e *Lawsonia intracellularis*, por exemplo), o uso de ferramentas moleculares para identificação e caracterização de virulência são cada vez mais necessárias, e indispensáveis para decidir a aquisição de uma vacina licenciada ou autógena, por exemplo. É notório que agentes não patogênicos ou de baixa patogenicidade no passado tornaram-se de grande importância na sanidade suína atual.

O primeiro passo para definir um programa de vacinação é o diagnóstico clínico e confirmação laboratorial. O profissional não deve abdicar de análises laboratoriais para caracterizar os agentes presentes na granja e entender a real importância deles no contexto da produção. Contudo, não podemos esquecer de monitorar indicadores zootécnicos e os achados patológicos ao abate, pois estes retratam os desafios vivenciados pelo animal ao longo do seu ciclo produtivo. Além disso, se faz necessário ainda conhecer a patogenia e o momento em que as doenças se apresentam. Essas informações fundamentarão o plano de ação preventivo que será instituído na granja.

É importante lembrar que as vacinas não conferem uma resposta imunológica imediata e sempre devem ser administradas anteriormente à infecção; portanto, a estratégia de vacinação dependerá do agente envolvido e a sua disseminação no rebanho. De modo geral, a grande maioria das vacinas utilizadas na suinocultura induzem imunidade protetora de 7 a 14 dias após a revacinação (vacinas de 2 doses), ou de 21 a 28 dias após a aplicação de uma vacina de dose única. Por outro lado, é possível que algumas (poucas) vacinas confirmem proteção 14 dias após a sua aplicação; fato que se deve pela estimulação massiva de linfócitos B de vida curta, que secretam quantidades elevadas de anticorpos.

Assim, se a ocorrência da doença for antes ou muito próximo ao período de vacinação, é perfeitamente possível que o suíno não tenha tempo hábil para montar sua resposta imune adaptativa e, conseqüentemente, poderá adoecer. Levar em consideração a biologia temporal da gênese da resposta imune adaptativa é importante para não mal interpretar uma possível falha vacinal

ou mesmo julgar equivocadamente uma determinada vacina. Atualmente estão disponíveis várias técnicas laboratoriais, que nos oferecem a possibilidade de posicionar corretamente o protocolo de vacinação, bem como de monitorar o processo de infecção.

Como ocorre em outros sistemas produtivos intensivos na suinocultura, o sucesso da prevenção vacinal depende do número de animais vacinados e da eficácia da vacina utilizada. Além disso, é imprescindível que a biologia do sistema imunológico seja respeitada, porque muitas vezes não se adapta ao período mais conveniente de imunização para a equipe de vacinação da granja. Deve-se analisar ainda atentamente a inclusão de vacinas compostas por um número elevado de patógenos imunogenicamente diferentes. O estado de saúde e nutricional dos animais no momento da vacinação é igualmente um ponto crítico. A seguir, descreve-se os principais protocolos de vacinação, de acordo com a fase de produção.

6.8.1 Imunização de matrizes com foco na reprodução

Para um controle efetivo de doenças no rebanho, devemos considerar a imunidade do plantel reprodutivo. As vacinas para leitões de reposição e porcas são fundamentais para garantir a performance reprodutiva, bem como para reduzir a transmissão de patógenos aos leitões recém-nascidos. As fêmeas corretamente imunizadas ao longo dos dois últimos terços da gestação acabam enriquecendo a glândula mamária com anticorpos que serão transferidos aos leitões através do colostro, logo após o parto.

A maioria das vacinas utilizadas em fêmeas tem o objetivo de transferir imunidade de forma passiva para suas leitegadas. Porém, deve ser considerado um protocolo para proteger as matrizes contra infecções que podem comprometer o desempenho reprodutivo no ciclo subsequente. Erisipelose, leptospirose e parvovirose são doenças que afetam significativamente a reprodução, e a vacinação é a principal ferramenta para o controle dessas doenças na granja. Na prática, as vacinações ocorrem com no mínimo duas semanas antes da cobertura. Leitões de reposição precisam ser imunizados com duas doses da vacina, respeitando o intervalo entre doses recomendado pelo fabricante da vacina. Tratando-se de matrizes, a revacinação ocorre sempre durante a lactação ou, mais recentemente, de forma massal.

A imunidade passiva confere ao leitão recém-nascido capacidade de controlar o processo de infecção de patógenos transmitidos pela matriz, ou mesmo presentes no ambiente da maternidade. A vacinação no momento pré-parto tem por objetivo incrementar a concentração de IgGs maternas que serão transferidas ao leitão pelo colostro; esses anticorpos podem prevenir a ocorrência de doenças entéricas neonatais, bem como controlar ou até mesmo impedir a colonização precoce das mucosas por bactérias respiratórias ou entéricas.

Leitões vacinados no pré-parto necessitam receber duas doses de vacinas, e estudos conduzidos pelo laboratório do prof. Frandoloso demonstram que o momento mais adequado para imunizar fêmeas gestantes é aos 65 (primeira dose) e 86 (segunda dose) dias de gestação. Já para as matrizes pluríparas se faz necessário somente revacinação aos 86 dias de gestação.

Durante a implementação de uma nova vacina no plantel reprodutivo, deve ser considerada a aplicação das duas doses da vacina; esse protocolo é imprescindível para estimular a produção de células plasmáticas de vida longa (**Figura 6**), e deve ser realizado independentemente da experiência reprodutiva da fêmea (leitoas ou matrizes pluríparas). O procedimento pode ser realizado no pré-parto ou de forma massal no rebanho.

A vacinação massal consiste na imunização de todos os animais do plantel ao mesmo tempo. O objetivo principal dessa estratégia é reduzir a excreção e circulação do agente no rebanho. Recomenda-se a aplicação de duas doses da vacina, respeitando um intervalo mínimo de 14 dias entre as doses. O protocolo deve ser definido conforme o agente infeccioso e orientação do médico veterinário.

6.8.2 Imunização de matrizes para modulação da resposta imune passiva

A imunização de fêmeas, pensando na proteção dos leitões durante as primeiras semanas de vida, é uma estratégia muito relevante. Os leitões nascem sem nenhum tipo de imunidade adaptativa circulante, estando, portanto, muito susceptíveis ao nascimento a infecções bacterianas e virais. Leitões nascidos de mães não vacinadas possuem baixos títulos de anticorpos após mamar o colostro e, normalmente, insuficientes para protegê-los. De forma contrária, a ingestão de um colostro procedente de uma mãe vacinada confere proteção por várias semanas. A placenta do suíno, denominada de epiteliocorial, não permite a transferência de anticorpos da matriz para o feto, sendo o colostro a única oportunidade para adquirir imunidade passiva materna.

Em razão dessa característica fisiológica, grande parte dos programas vacinais se concentram nas matrizes. A ingestão e a absorção de anticorpos colostrais nas primeiras horas de vida do neonato são fundamentais para a sua sobrevivência. Já a qualidade, em termos de imunoglobulinas específicas do colostro, vai depender da forma com que a matriz foi exposta à microbiota da granja, bem como do protocolo vacinal adotado na fase final de gestação. A duração da imunidade passiva é limitada e varia conforme o agente infeccioso (**Tabela 1**).

Conhecer o período de duração da imunidade passiva é muito importante para um programa efetivo de imunização dos leitões. Se a vacina for utilizada em presença de altos níveis de anticorpos maternos, poderá ocorrer a neutralização do efeito da vacina, um fenômeno complexo e mediado por receptores superficiais dos linfócitos B. Como consequência dessa neutralização, surtos precoces da doença podem ocorrer mesmo que os animais tenham sido vacinados. Na prática, embora a imunidade passiva possa ser analisada por testes sorológicos, seu uso é pouco frequente, o que pode explicar surtos de doenças em rebanhos imunizados com vacinas tradicionais e protetoras.

↓ **Tabela 1** - Duração da imunidade passiva para diferentes agentes infecciosos

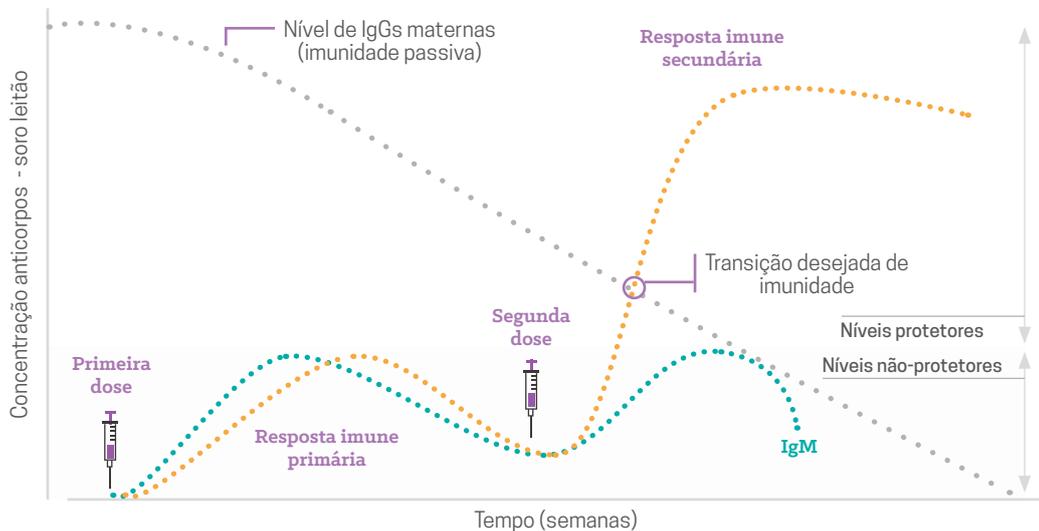
Agente infeccioso	Imunidade passiva (dias)
<i>Parvovírus suíno</i>	170
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	80
<i>Lawsonia intracellularis</i>	42 a 70
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	42 a 70
PCV-2, vírus influenza e <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	42 a 63
<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Bordetella bronchiseptica</i> e <i>Streptococcus suis</i>	28
<i>Glaesserella parasuis</i>	21 a 35
<i>Escherichia coli</i>	7

Fonte: Adaptado de Muirhead & Alexander (1997)

6.8.3 Imunização de leitões

A combinação da imunização ativa (vacinação) e a exposição dos leitões à microbiota da granja, confere estímulos antigênicos suficientes para estimular o desenvolvimento da resposta adaptativa. Conforme já mencionado, a resposta adaptativa precisa de tempo para ser desenvolvida e, durante esse período, a imunidade passiva deve estar presente em níveis protetores, no entanto, de modo que não comprometam a imunidade ativa do leitão.

Dessa forma, para a grande maioria das doenças que ocorrem na creche, porém não restritas a elas, a combinação da imunização de matrizes no pré-parto e dos leitões ao desmame reduz e até mesmo elimina o período de susceptibilidade (janela imunológica) observado entre a transição da imunidade passiva e ativa, conforme ilustrado na **Figura 10**.



↑ **Figura 10** - Estratégia de vacinação com foco na transição de imunidade adaptativa. Ao longo da maternidade, os níveis de anticorpos maternos vão declinando no soro do leiteão (utilização para controlar infecções, ou simplesmente pelo fenômeno de carboxilação), até alcançarem níveis incapazes de controlar as infecções (momento de alta susceptibilidade). Para que isso não aconteça, os leiteões precisam ser vacinados estrategicamente (tempo certo), de modo que a gênese da resposta imune adaptativa ocorra ainda em presença de imunidade materna protetora. Esse perfil de resposta pode ser alcançado, por exemplo, contra *Glaesserella parasuis* (estudos realizados pelo laboratório do prof. Frandoloso).

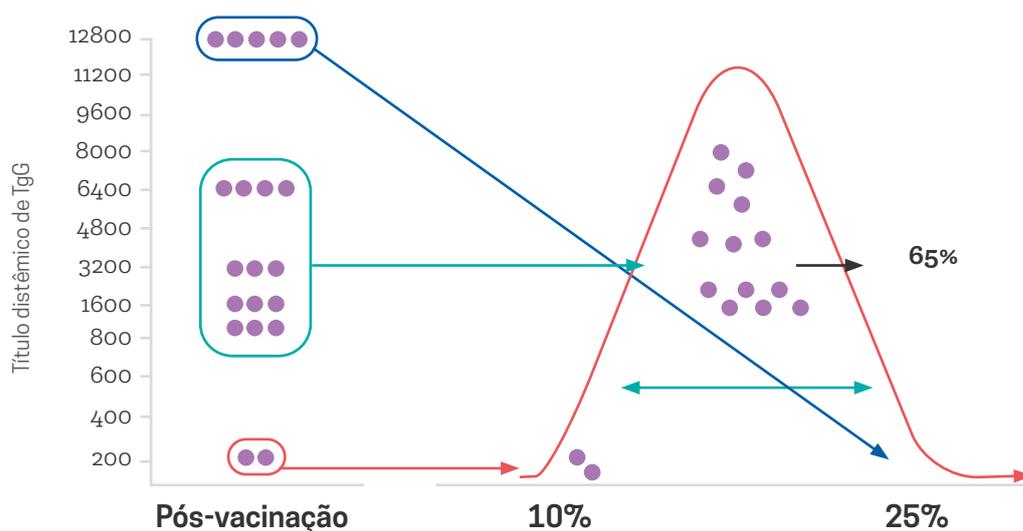
Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

A definição de vacinar fêmeas no pré-parto, leiteões ao desmame ou em ambos será de acordo com os desafios da granja (doença de maternidade, creche e terminação). Nos leiteões, a vacinação é realizada com o propósito de:

- Evitar o desenvolvimento da doença após a infecção;
- Prevenir ou reduzir a replicação do agente infeccioso;
- Prevenir ou reduzir a persistência do agente na granja;
- Prevenir ou reduzir a severidade da doença após a infecção;
- Prevenir ou reduzir lesões patológicas;
- Prevenir ou reduzir perdas econômicas relacionadas à doença;
- Controlar a transmissão do agente a animais não vacinados.

Vários fatores podem influenciar na resposta imunológica. Como ocorre também em humanos, durante o processo de imunização de um rebanho de suínos a maioria dos animais vacinados desenvolverão uma resposta imunológica aceitável e protetora. No entanto, alguns animais simplesmente não irão responder de forma satisfatória à vacinação e, portanto, estarão susceptíveis às infecções que se deseja prevenir com a vacinação. Em paralelo, uma pequena parcela do grupo desenvolverá respostas excelentes e estarão protegidos. Essa variação é observada quando se analisa o perfil sorológico dos animais ao longo do processo de imunização; ou seja, encontrar um padrão de

dispersão nos níveis de anticorpos da população estudada é normal, ainda mais quando se analisa animais convencionais (Figura 11).



↑ **Figura 11** - Variação normal da resposta imunológica dentro de uma população vacinada. Levando em consideração os inúmeros desafios encontrados no sistema de produção (ambiência, estresse, infecções virais e bacterianas concomitantes à vacinação, uso de antibióticos e alimentos contendo micotoxinas), é praticamente impossível induzir em 100% da população vacinada anticorpos em níveis protetores, mesmo que todos tenham recebido uma vacina eficaz. Neste exemplo, foram avaliados, 14 dias após a revacinação, os títulos de IgGs contra o agente vacinal (vacina licenciada). Nota-se que 10% dos animais desenvolveram títulos extremamente baixos e, nesse caso em particular, insuficientes para protegê-los de um desafio clínico.

Fonte: Rafael Frandoloso - Figura criada com Biorender.com, (2021).

Além disso, é importante lembrar que, animais que estiverem com infecção ativa (incubando a doença) antes da vacinação, provavelmente desenvolverão a doença mesmo tendo recebido a vacina. Da mesma forma, o uso de uma vacina com variantes/antígenos diferentes daqueles presentes no rebanho não irá conferir a proteção desejada. O conhecimento sobre essas características, permite entender melhor o controle de doenças em um rebanho com o uso de vacinas.

A vacinação continua sendo a única forma segura, confiável e eficaz de proteger animais contra as principais doenças infecciosas. Os médicos veterinários precisam utilizar ferramentas clínicas e laboratoriais disponíveis para caracterizar os desafios da granja. Logo, com fundamentação técnica, deverão sugerir o uso de vacinas licenciadas disponíveis para prevenir os desafios e, na ausência dessa fundamentação, o desenvolvimento de vacinas autógenas. Sobre as últimas, por serem vacinas experimentais, deve-se monitorar a imunogenicidade da formulação e, se preciso, ajustá-la em tempo real para que os animais possam gozar dos benefícios da proteção imunológica.

Um bom programa de vacinação requer um trabalho em conjunto entre o produtor e o médico veterinário responsável pelo desenvolvimento do mesmo. Se faz necessário entender que a vacinação confere imunidade ao plantel, porém poderá ser necessário ajustes conforme o surgimento de novos patógenos.

6.9 Vacinas nos sistemas de produção de suínos no Brasil

Na medicina veterinária há diversas vacinas disponíveis para as diferentes espécies de animais. As demandas do mercado por produtos mais eficazes e de maior praticidade fazem com que as tecnologias empregadas nesse ramo sejam semelhantes às disponíveis na medicina humana.

As vacinas tradicionais podem ser divididas em duas grandes categorias: vivas e inativadas. As vacinas vivas são formuladas com um microrganismo atenuado capaz de infectar as células do hospedeiro e se replicar, sem causar doença. Já as vacinas inativadas são essencialmente compostas por um microrganismo morto através de calor, formol, óxido de etileno, etilenoimina binária, -propio-lactona e ou ácido fênico, e potencializadas por um ou mais adjuvantes. Em geral, as vacinas vivas induzem o mesmo perfil de resposta imune observado durante um processo de infecção natural, no entanto, para que isso ocorra, o microrganismo contido na vacina precisa estar viável, e o hospedeiro livre de antibióticos. Por outro lado, as vacinas inativadas, além de serem seguras devido à sua incapacidade de se replicar no hospedeiro, também são imunogênicas.

Na suinocultura, a lista de vacinas inativadas é bastante numerosa e supera os 90% da oferta global de biológicos, e podem ser mono ou polivalentes, dependendo da sua composição antigênica. Na **Tabela 2**, são apresentadas as principais vacinas licenciadas utilizadas na produção de suínos no Brasil, com informações sobre a doença, patógeno, nome comercial, categoria, via de administração, antígeno e adjuvante utilizado na vacina.

Vacinas licenciadas vivas atenuadas comercializadas no Brasil, até o momento, são utilizadas para a prevenção da ileíte e salmonelose suína. Essas vacinas são administradas diretamente na cavidade oral dos animais ou fornecidas através da água de beber. A imunidade protetora induzida é predominantemente de mucosa, controlando o processo de infecção no sítio de invasão do patógeno.

↓ **Tabela 2** - Resumo das principais vacinas comerciais inativadas, atenuadas e de subunidades disponíveis no Brasil para a prevenção de doenças que afetam a produção de suínos.

Doença	Patógeno	Vacina	Categoria	Antígeno	Adjuvante	Via
Doença de Glässer	<i>Glaesserella parasuis</i> (Gps)	Porcilis® Glässer	Inativada/ bacterina	Gps - Sorovar 5	dl- α -tocoferol	IM
		Hiprasuis® Glässer	Inativada/ bacterina	Gps - Sorovar 1 e 6	Hidróxido de alumínio	IM
		Parapleuro Shield™ P	Inativada/ bacterina	Gps	Gel de hidróxido de alumínio	IM
Pleuropneumonia	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (App)	Porcilis® APP	Inativada/ subunidade	Apx I, II, III + uma OMP	dl- α - tocoferol	IM
		Coglapix®	Inativada/ bacterina + subunidade	App - sorotipo1 e 2 + ApxI, II e III	Gel de hidróxido de alumínio	M
		Parapleuro Shield™ P	Inativada/ bacterina	App Sorotipo 1, 5 e 7	Gel de hidróxido de alumínio	IM

Doença	Patógeno	Vacina	Categoria	Antígeno	Adjuvante	Via
Pneumonia enzoótica	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> (Mhyo)	M+Pac®	Inativada/ bacterina	Cepa J	Óleo mineral + hidróxido de alumínio	IM/ SC
		Circumvent® PCV M	Inativada/ bacterina	Cepa 11	dl- α -acetato de tocoferol	IM
		Porcilis® PCV M Hyo	Inativada/ bacterina	Cepa J	Óleo mineral + hidróxido de alumínio	IM
		Porcilis® M1 ID	Inativada/ bacterina	Cepa 11	Parafina líquida leve + acetato de dl- α -tocoferol	ID
		Hyogen®	Inativada/ bacterina	Cepa BA2940-99	Imuvant	M
		Ingelvac® MycoFLEX	Inativada/ bacterina	Cepa J - B-3745	ImpranFLEX	IM
		Mypravac® Suis	Inativada/ bacterina	Cepa J	Levamisol + carbômero	IM
		Respisure®	Inativada/ bacterina	Cepa NL 1040	Amphigen®	IM
		RespisureONE®	Inativada/ bacterina	Cepa NL 1040	Amphigen®	IM
		Fostera PCVMH	Inativada/ bacterina	Cepa NL 1040	Amphigen®	IM
		Fostera GoldPCV MH	Inativada/ bacterina	Cepa NL 1040	Amphigen®	IM
Serkel Pneumo	Inativada/ bacterina	-	Hidróxido de alumínio	IM		
Rinite atrófica	<i>Bordetella bronchiseptica</i> (Bb) <i>Pasteurella multocida</i> (Pm)	Porcilis® AR-T	Inativada/ bacterina + subunidade	Bb + Toxina dermonecrótica de Pm tipo D	dl--tocoferol	IM
		Aradicator®	Inativada/ bacterina + subunidade	Bb cepa 833 + Pm tipo D + Toxina dermonecrótica	Amphigen®	IM
		Rhiniseng	Inativada/ bacterina + subunidade	Bb + Toxina dermonecrótica	Gel de hidróxido de alumínio + DEAE + Ginseng	IM
		Rhini Shield™TX ₄	Inativada/ bacterina + subunidade	Bb + Pm tipoA + Toxina dermonecrótica	Gel de hidróxido de alumínio	IM
		Sau Rap®	Inativada/ bacterina + subunidade	Bb + Pm tipo A + D + Toxina dermonecrótica	Hidróxido de alumínio	IM
Ileíte	<i>Lawsonia intracellularis</i> (Li)	Porcilis® Ileitis	Inativada/ bacterina	Li	Microsol Diluvac Forte®	IM
		Enterisol® Ileitis	Atenuada	Li	-	O

Doença	Patógeno	Vacina	Categoria	Antígeno	Adjuvante	Via
Erisipela suína e parvovirose	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> (Er) Parvovirus suíno (PvS)	Porcilis® ERY+PARVO	Inativada/ bacterina	Er, cepa M2, sorotipo 2 + PvS cepa 014	dl-α-acetato de tocoferol	IM
		Porcilis® EPL	Inativada/ bacterina	Er, cepa M2, sorotipo 2 + PvS cepa 014	acetato de dl-α - tocoferol	IM
		Parvoruvac®	Inativada/ bacterina	Er, sorotipo 2 + PvS K22	Hidróxido de alumínio	IM
		FarrowSure® B GOLD	Inativada/ bacterina	Er + PvS	Amphigen®	IM
		Eryseng® PARVO	Inativada/ bacterina	Er, cepa R32E11 + PvS cepa NADL-2	Gel de hidróxido de alumínio + DEAE + Ginseng	IM
		Parvo Shield™ L5E	Inativada/ bacterina	Er + PvS	Hidróxido de alumínio	IM
		Sau Abort®	Inativada/ bacterina	Er + PvS	Óleo	IM
Leptospirose	<i>L. bratislava</i> (Lpb), <i>L. canicola</i> (Lpc), <i>L. grippityphosa</i> (Lpg), <i>L. hardjo</i> (Lph), <i>L. icterohaemorrhagiae</i> (Lpi) <i>L. Pomona</i> (Lpp), <i>L. copenhageni</i> (Lpco), <i>L. tarassovi</i> (Lpt), <i>L. wolffii</i> (Lpw), <i>L. pyrogenes</i> (Lppg), <i>L. bataviae</i> (Lpv)	Porcilis® EPL	Inativada/ bacterina	Lpb + Lpc + Lpi + Lpg + Lpp + Lpt	acetato de dl-α - tocoferol	IM
		FarrowSure® B GOLD	Inativada/ bacterina	Lpb + Lpc + Lpg + Lph + Lpi + Lpp	Amphigen®	IM
		Parvo Shield™ L5E	Inativada/ bacterina	Lpg + Lph + Lpi + Lpp	Hidróxido de alumínio	IM
		Eryseng® PARVO/LEPTO	Inativada/ bacterina	Lpi + Lpc + Lpp + Lph + Lpg + Lpb	Gel de hidróxido de alumínio + DEAE + Ginseng	IM
		Sau Abort®	Inativada/ bacterina	Lpp, Lpc, Lpi, Lpco, Lpt, Lpb, Lpg, Lph	Óleo	IM
		Leptoven® 10	Inativada/ bacterina	Lpi, Lpc, Lpco, Lpp, Ppw, Lpg, Lpt, Lppg, Lpb, Lpi	Gel de hidróxido de alumínio	IM
		Bioleptogen®	Inativada/ bacterina	Lpp, Lpi, Lph, Lpc, Lpg, Lpt, Lpb	Hidróxido de alumínio	IM
Colibacilose neonatal	<i>Escherichia coli</i> (Ec)	Porcilis® Coli	Inativada/ subunidade	F4ab, F4ac, F5, F6, e LT toxoide	Diluvac® Forte	IM
		Porcilis® ColiClos	Inativada/ subunidade	F4ab, F4ac, F5, F6, e LT toxoide	Diluvac® Forte	IM
		Porcilis® 2*4*3	Inativada/ bacterina	F4, F5, F6 e F41	Gel de hidróxido de alumínio	IM
		Pili Shield™ Porcino + C	Inativada/ bacterina	Ec, cepa K99, K88, 987P e F41	Hidróxido de alumínio	IM
		LitterguardLT-C®	Inativada/ bacterina	Ec, K99, K88, 987P e F41	Hidróxido de alumínio	IM
		Suigen®	Inativada/ subunidade	F4ab, F4ac, F5, F6, e LT toxoide	Gel de hidróxido de alumínio + Ginseng	IM
		Serkel Gastro RV	Inativada/ bacterina	Ec, cepa K99, K88, 987P e F41	Gel de hidróxido de alumínio	IM

Doença	Patógeno	Vacina	Categoria	Antígeno	Adjuvante	Via
Enterotoxemia	<i>Clostridium perfringens</i> (Cp)	Porcilis® ColiClos	Inativada/subunidade	Toxóide de Cp	Diluvac® Forte	IM
		Porcilis® 2*4*3	Inativada/bacterina	Toxóide de Cp	Gel de hidróxido de alumínio	IM
		Pili Shield™ Porcino + C	Inativada/subunidade	Toxóide de Cp	Hidróxido de alumínio	IM
		Litterguard LT-C®	Inativada/subunidade	Toxóide de Cp	Hidróxido de alumínio	IM
		Suigen®	Inativada/subunidade	Toxóide de Cp tipo C + toxóide de C. novyi tipo B	Gel de hidróxido de alumínio + Ginseng	IM
		Serkel Gastro RV	Inativada/subunidade	Toxóide β de Cp tipo C e ε de Cp tipo D	Gel de hidróxido de alumínio	IM
Circovirose suína	Circovírus suíno (PCV)	Circumvent® PCV	Inativada/subunidade	ORF2 – PCV2a	Microsol Diluvac® Forte	IM
		Circumvent® PCV-M	Inativada/subunidade	ORF2 – PCV2a	Microsol Diluvac® Forte	IM
		Porcilis® PCV	Inativada/subunidade	ORF2 – PCV2a	dl-α-acetato de tocoferol + Parafina líquida	IM
		Porcilis® PCV ID	Inativada/subunidade	ORF2 – PCV2a	Parafina líquida + acetato de dl-α-tocoferol	ID
		Porcilis® PCV M Hyo	Inativada/subunidade	ORF2 – PCV2a	Óleo mineral leve + hidróxido de alumínio	M
		Ingelvac® CircoFLEX	Inativada/subunidade	ORF2 – PCV2a	Carbômero	IM
		Circovac®	Inativada	PCV2a	Óleo de parafina	IM
		Fostera® PCVMH	Inativada/quimera	PCV1 e 2a	Esqualeno, Pluronic®	IM
		Fostera® Gold PCV MH	Inativada/quimera	PCV2a e PCV2b	Esqualeno, Pluronic®	IM
		Safesui	Inativada/subunidade	ORF2 – PCV2b	-	IM
Pro-Vac® Circomaster	Inativada/subunidade	ORF2 – PCV2a	-	IM		
Salmonelose	<i>Salmonella choleraesuis</i> (Scs)	Enterisol SC-54	Atenuada	Scs	-	O
Influenza	Vírus da Influenza Suína (SIV)	Flusure pandemic	Inativada	SIV pH1N1	Amphigen®	IM
		Gripork®	Inativada	SIV cepas A (Hsw1N1) OLL, A (Hsw3N2) G e A (Hsw3N2) SH	Oleoso	IM
Rotavirose	Rotavírus suíno (Rv)	Porcilis® 2*4*3	Inativada	Rv G4 e G5	Gel de hidróxido de alumínio	IM
		Serkel Gastro RV	Inativada	Rv cepa USO	Gel de hidróxido de alumínio	IM
Estreptococose	<i>Streptococcus suis</i> (Ss)	Porcilis® Strepsuis	Inativada/bacterina	Ss, sorotipo 2	Diluvac Forte	IM

Fonte: Adaptado de: Frandoloso, R., (2020).

6.10 Boas práticas no processo de vacinação. Cuidados na utilização das vacinas versus manejo

A adequada imunização dos animais requer o conhecimento do status sanitário do rebanho e a adoção de um programa de vacinação adequado à dinâmica das doenças presentes no plantel. É importante reforçar isso, pois programas vacinais focados em atender somente à conveniência de manejo podem gerar prejuízos. Além disso, é imprescindível que os cuidados inerentes ao processo sejam constantemente monitorados e auditados para que possíveis problemas sejam corrigidos. Os tópicos abaixo relatam os principais cuidados que devemos ter na utilização de vacinas em suínos.

→ Cuidados com a conservação de vacinas

A conservação é um fator crítico para garantir a eficácia das vacinas. As vacinas devem ser conservadas em refrigerador exclusivo, com termômetro de temperatura máxima e mínima para verificar se não houve extremos de temperatura que possam prejudicar a qualidade das mesmas. Por isso, as vacinas devem ser mantidas no meio do refrigerador, não devem ser colocadas nas portas, próximas ao freezer ou na parte inferior. É importante também separá-las por tipo (reprodução, leitões, etc.), deixar os rótulos à vista, e ordená-las pela data de vencimento.

Aparelhos de registro da temperatura, como, por exemplo, o datalogger, são úteis, pois permitem um monitoramento mais preciso e auxiliam na correção de possíveis falhas em tempo hábil. Não se recomenda utilizar a mesma agulha para vacinar e retirar a vacina do frasco, pois o risco de contaminar o frasco é alto e coloca em risco, conseqüentemente, todas as demais vacinações feitas com o restante daquele frasco. Na Tabela 3, são descritos os cuidados gerais sobre a conservação das vacinas.

↓ **Tabela 3** - Cuidados gerais com a conservação de vacinas.

Cuidados	Recomendações
Temperatura	<ul style="list-style-type: none"> - Vacinas devem ser armazenadas em geladeira exclusiva para elas. A temperatura deve ser mantida entre 2 °C e 8 °C. - Registre a temperatura diariamente (Figura 12).
Armazenamento	<ul style="list-style-type: none"> - Organize o estoque conforme o vencimento. - Não armazene frascos aquecidos ou abertos. - Após aberto, utilizar todo o conteúdo do frasco.
Transporte	<ul style="list-style-type: none"> - Acondicionar as vacinas para transporte em caixas térmicas/isopor. - Evite a exposição solar.

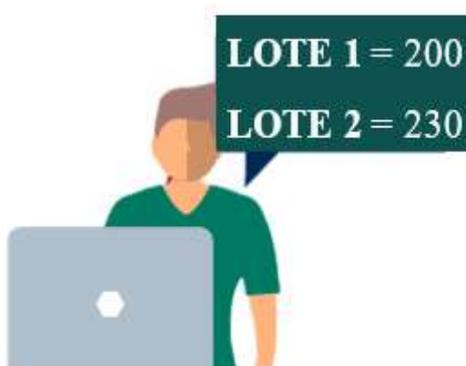


↑ **Figura 12** - Ilustração do registro da temperatura da conservadora de vacinas.
Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).

→ **Importância de planejar o uso e seu estoque de vacinas**

Um dos aspectos mais importantes do manejo de vacinação, sem dúvida, é a realização de um adequado planejamento. O planejamento com antecedência garantirá que o processo de imunização poderá ser realizado sem contratemplos e, sem dúvida, evitará retrabalhos e minimizará possíveis falhas. Nesse contexto, lembre-se de:

- I. Verificar o estoque de vacinas antecipadamente;
- II. Conferir o número de animais a serem vacinados e separar o número de doses/frascos III. para que não haja falta e/ou sobra de vacinas (**Figura 13**);
- III. Separar todo o material necessário para a vacinação (**Figura 14**);
- IV. Realizar o registro dos lotes vacinados e a programação das doses de reforço conforme o protocolo de vacinação.



← **Figura 13** - Planejamento do procedimento de vacinação. Deve-se estruturar um plano que compute o número total de animais que se deseja vacinar, bem como o número de doses das vacinas necessárias. Um bom planejamento resulta em ganhos econômicos (mitigará perdas de doses de vacina) e operacionais (não faltará material durante o procedimento).

Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).



↑ **Figura 14.** Materiais necessários para vacinação. Organizar em uma os aplicadores de vacinas, agulhas descartáveis, bastão marcador e as doses necessárias para a vacinação.

Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).

→ Cuidados com os animais

A vacinação é por si um procedimento estressante para o animal e fisicamente extenuante para a equipe de vacinação. Portanto, o procedimento deverá ser realizado com o animal corretamente contido, tornando o processo seguro para ambos, suíno e vacinador.

Nesse escopo, recomenda-se que os animais sejam inicialmente separados no interior da baia, garantindo espaçamento entre eles para minimizar o estresse. Após a vacinação, recomenda-se identificar os animais com um bastão, para garantir que todos tenham sido vacinados. Outro aspecto importante é o horário de vacinação, deve-se evitar os horários mais quentes do dia. Ainda, a vacinação das reprodutoras precisa ser realizada com bastante cuidado, evitando ao máximo a geração de estresse, especialmente nas matrizes gestantes. Uma aplicação calma e segura, evita problemas de quebra de agulha ou refluxo do conteúdo da vacina. Na Tabela 4 descreve-se os principais cuidados com os animais durante o procedimento de vacinação.

↓ **Tabela 4** - Cuidados gerais com os animais

Cuidados	Recomendações
Contenção	<ul style="list-style-type: none"> • Os animais devem ser contidos individualmente, especialmente leitões jovens (Figura 15). • Identifique os animais que foram vacinados. • Minimize o estresse.
Sanidade	<ul style="list-style-type: none"> • Vacine animais saudáveis e em bom estado nutricional.
Bem-estar	<ul style="list-style-type: none"> • Garanta um ambiente com ventilação e temperaturas ideais. • Observe o comportamento dos animais após a vacinação.
Idade	<ul style="list-style-type: none"> • Siga a orientação de idade e intervalo entre doses recomendado.

Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).



↑ **Figura 15** - Contenção individual para vacinação. Contenha os animais individualmente, dando especial atenção à cabeça, para que sejam evitados movimentos bruscos, que comprometam a segurança da aplicação. A contenção dos animais deve ser feita com calma, visando sempre a sua segurança e bem-estar, do começo ao fim do processo.

Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).

→ Cuidados com a aplicação

Uma boa aplicação dependerá de materiais (agulhas, seringas ou aplicadores) adequados e estéreis. A maior parte das vacinas disponíveis para suínos são administradas por via intramuscular, mas outras vias, como a oral e a intradérmica (sem agulha) também se encontram disponíveis. Além dos benefícios imunológicos da via intradérmica, a não utilização de agulhas confere menores riscos de disseminação de doenças (fundamentalmente de patógenos que estejam circulando no sangue), além de contribuir para o bem-estar animal.

O local de vacinação recomendado é a região do pescoço, mas a vacinação na região posterior em matrizes também tem sido adotada por algumas empresas. É importante que o local esteja limpo para evitar possíveis contaminações no local de aplicação. Para as vacinações por via intramuscular, recomenda-se a utilização de agulhas descartáveis e de tamanho adequado, conforme a fase do animal (**Tabela 5**). Deve-se vacinar o menor número possível de animais com a mesma agulha para evitar a transferência de agentes infecciosos de um animal para outro. Além disso, múltiplas vacinações provocam um desgaste natural das agulhas, o que ocasiona lesões tissulares, podendo inclusive produzir a formação de abscessos. A utilização de agulhas fora do padrão (tamanho) pode resultar na deposição da vacina fora do alvo tissular recomendado, o que poderá impactar a potência da resposta vacinal (por exemplo: aplicação erroneamente da vacina na via subcutânea e não no espaço intramuscular). Outro problema advindo do uso de agulhas inadequadas é o refluxo da vacina ou sangramentos após a aplicação. A aferição dos aplicadores antes da vacinação é fundamental para que a dose adequada seja aplicada no animal e o manejo da vacinação transcorra adequadamente. Os aplicadores devem ser higienizados e lubrificados a cada vacinação para remoção das sujidades e restos de vacina. Na **Tabela 6** são descritos os principais cuidados com a aplicação das vacinas.

↓ **Tabela 5** - Tamanho de agulhas conforme a fase do animal

Idade	Tamanho da agulha (mm)*
Suínos maternidade	13×0.9; 12×1.0; 16×0.8
Suínos creche	15×0.9; 16×0.8; 16×0.9; 25×0.8; 25×0.9
Suínos terminação	25×1.6 e 30×1.2
Suínos reprodutores	38×1.2; 40×1.2 ou 40×1.6

*Opções de agulhas descartáveis para a realização da vacinação de suínos.

Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).

↓ **Tabela 6** - Cuidados gerais com a aplicação de vacinas

Cuidados	Recomendações
Temperatura da vacina para aplicação	Antes de usar a vacina, deixe-a atingir a temperatura ambiente (15 °C - 25 °C) para que se aproxime da temperatura corporal do animal.
Homogeneização da vacina	Homogeneizar a vacina antes do uso.
Local e via(s) de aplicação	Local de aplicação: região muscular do pescoço, em ângulo de 90° (Figura 16). Via intradérmica (sem agulhas) (Figura 17). Via oral.
Agulhas	Selecionar a agulha conforme a idade dos animais (Tabela 5). Descartar as agulhas no mínimo a cada 25 leitões. Descartar as agulhas no mínimo a cada 5 reprodutores. Não utilizar agulhas rombas ou tortas. Agulhas contaminadas ou inadequadas podem produzir sangramentos, refluxos e abscessos (Figura 18).
Aplicadores	Os aplicadores devem ser calibrados e aferidos antes da vacinação. Realizar a correta limpeza e lubrificação dos aplicadores após a vacinação (Figuras 19-20).

Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).



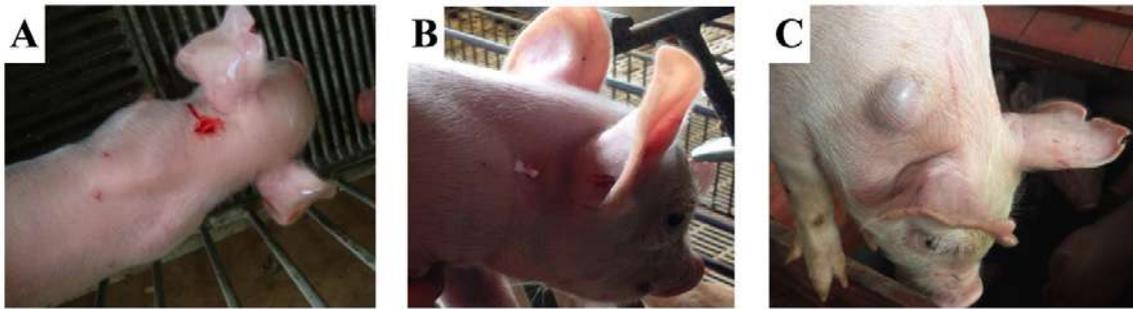
↑ **Figura 16** - Aplicação intramuscular. Realizar a aplicação na região lateral do pescoço em ângulo de 90° para que a vacina seja depositada intramuscularmente.

Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).



↑ **Figura 17** - Aplicação intradérmica. Realizar a aplicação na região lateral do pescoço. A vacinadora (bocal) deve ficar totalmente em contato com a pele do animal.

Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).



↑ **Figura 18** - Problemas associados ao uso de agulhas fora do padrão. A) sangramento; B) refluxo da vacina; C) abscessos por agulhas inadequadas.

Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).



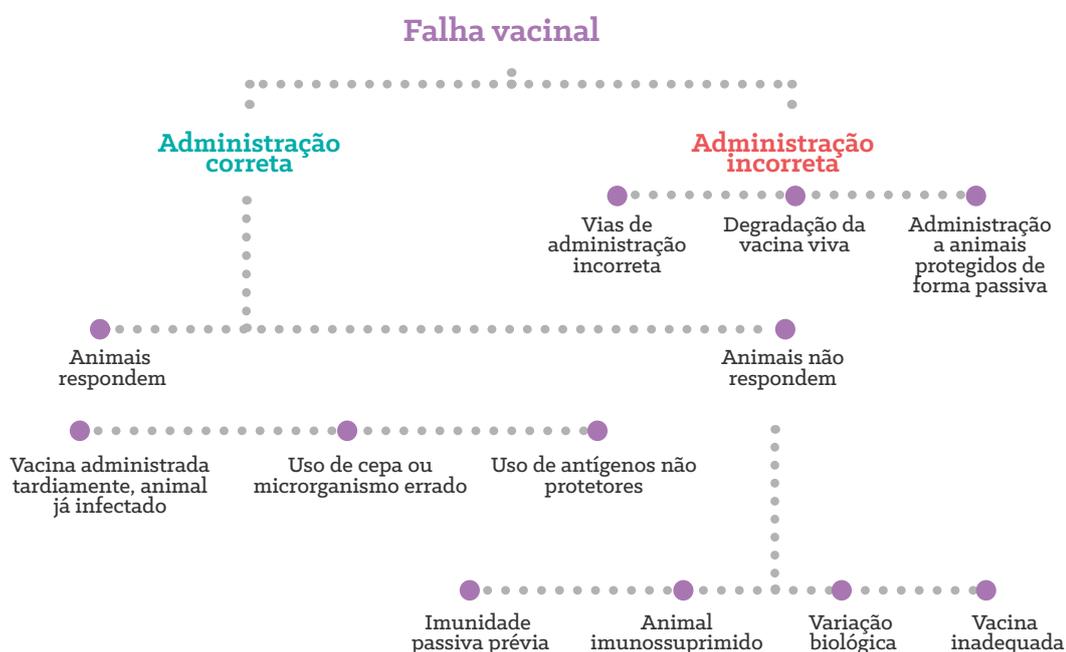
↑ **Figura 20** - Lubrificação e montagem do aplicador. Lubrificar a “borrachinha” do êmbolo com uma mínima camada de óleo vegetal (oliva, soja, etc.) para evitar o ressecamento do equipamento.

Fonte: MSD Saúde Animal, (2021).

6.11 Principais fatores que impactam a eficácia de uma vacina

As vacinas são elaboradas para conferir uma proteção sólida e duradoura na maioria (senão na totalidade) dos indivíduos vacinados. No entanto, isso muitas vezes não ocorre. As falhas em conferir imunidade através da vacinação podem ser devidas a vários fatores, conforme ilustrados na **Figura 21**.

Algumas condutas inadequadas, realizadas tanto na manipulação da vacina quanto no ato de vacinar propriamente dito, podem causar falhas vacinais. Em geral, as falhas vacinais podem ser divididas em três tipos principais, de acordo com a sua origem: a) Vacina; b) Administração; c) Animal.



↑ **Figura 21** - Classificação simplificada dos fatores que podem afetar a eficácia das vacinas.

Fonte: Adaptado de: TIZARD, I.R., (2014).

a. Falhas da vacina

Falhas relacionadas com a vacina podem ser analisadas de três formas:

- Pode-se suspeitar que tenha ocorrido algum problema durante a produção do antígeno vacinal, ou mesmo durante a formulação da vacina; ambos podem afetar a imunogenicidade do produto e, conseqüentemente, sua eficácia.
- A vacina é imunogênica, no entanto, a cepa vacinal é diferente daquela que está produzindo o desafio clínico e, portanto, mesmo vacinados os animais desenvolvem doença clínica.
- A vacina é imunogênica e eficaz, no entanto, por tratar-se de uma vacina viva atenuada que foi inativada, por exemplo, pela presença de resíduos de antibióticos na linha d'água, ou no interior do próprio animal que estava medicado.

As vacinas são, de forma geral, produtos biológicos complexos. A complexidade imunogênica de uma vacina aumenta proporcionalmente ao número de microrganismos que compõem sua formulação. Portanto, vacinas polivalentes, compostas por diferentes cepas de *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, entre outras, precisam ser criteriosamente avaliadas por testes sorológicos. É imprescindível que a vacina induza títulos de anticorpos contra todos os agentes incluídos na sua formulação, do contrário os animais, mesmo vacinados, seguirão desprotegidos. Em termos práticos, se a granja não utilizar um programa antibiótico-preventivo constante e houver a circulação de agentes patogênicos para os quais a vacina não induziu títulos de anticorpos protetores, com certeza aparecerão surtos clínicos de doenças.

b. Falhas na administração

Na suinocultura, as vacinas são administradas por duas vias: parenteral (intramuscular e intradérmica), ou enteral (oral). Vacinas administradas através da água de beber podem não imunizar de maneira uniforme o rebanho, em razão, simplesmente, da variação do consumo. Problemas de administração parenteral de vacinas são também comuns e podem gerar falhas na proteção; por exemplo, aplicação de uma vacina intramuscular no espaço subcutâneo (tamanho de agulha inadequado), ou a aplicação de uma vacina intradérmica na parte mais externa da epiderme (quando o bocal do aplicador não fica em total contato com a pele). A formação de uma equipe de vacinação e a capacitação dos vacinadores é de suma importância para a realização de um manejo de vacinação adequado. Por último, a conservação das vacinas em condições inadequadas (temperatura) pode comprometer a potência imunológica do produto.

c. O que acontece quando há problemas na conservação das vacinas?

Os antígenos que compõem a unidade antigênica de uma vacina podem ser fortemente afetados pela temperatura. As vacinas utilizadas na suinocultura são formuladas com antígenos proteicos (proteínas, lipoproteína e glicoproteínas) misturados ou não com polissacarídeos. As proteínas podem ser desnaturadas, ou degradadas, por uma série de mecanismos físicos e químicos. O congelamento, por exemplo, pode alterar a estrutura terciária da proteína (a sua “forma”) e, consequentemente, poderá comprometer a resposta dos linfócitos B e T.

O outro problema do congelamento de vacinas inativadas e de subunidade que precisam de adjuvante é a desagregação do complexo antígeno-adjuvante. A quebra de uma emulsão por congelamento compromete a imunogenicidade do produto. Vacinas emulsionadas acabam gerando uma resposta pró-inflamatória tecidual de vários dias, nos quais o antígeno vacinal vai lentamente sendo liberado da formulação. Essa característica é perdida quando a emulsão é quebrada.

d. Fatores do animal

Como acontece nos humanos, o perfil imunológico individual (restrição relacionada a MHC) – idade, condição fisiológica, nutricional e sanitária – pode estar associado a possíveis falhas vacinais em suínos.

Com relação à idade de vacinação dos leitões, dois aspectos são importantes: 1) o estado de maturação do sistema imunológico; e 2) o impacto da imunidade materna sobre a resposta – adaptativo-vacinal do leitão. Com relação ao primeiro, é importante recordar que o amadurecimento do

sistema imunológico ocorre durante as três primeiras semanas de vida do leitão recém-nascido. Nesse período, a colonização das mucosas (formação da microbiota) é fundamental para fornecer os estímulos necessários para a ativação do tecido linfoide associado as mucosas, bem como dos linfonodos conectados. Procedimentos que causem disbiose nessa fase (uso de antibióticos, por exemplo), podem impactar a maturação normal do sistema imunológico e, conseqüentemente, impactar a capacidade de o leitão responder adequadamente ao processo de imunização.

Sobre a imunidade passiva, a presença de anticorpos maternos em níveis elevados no momento da vacinação pode atenuar a resposta dos linfócitos contra alguns patógenos específicos. Esse processo é complexo e envolve dois receptores presentes na superfície dos linfócitos B (BCR e CD21). Ainda, sobre o efeito de atenuação, o tamanho do antígeno/microrganismo que será reconhecido pelos linfócitos B nos folículos primários determinará o grau de inibição da resposta dos linfócitos B. De modo geral, proteínas solúveis (vacinas de subunidade) não são afetadas pela presença de imunidade passiva.

Os leitões neonatos nascem desprovidos de anticorpos, devido à característica da placenta das matrizes suínas, sendo imprescindível a absorção do colostro pelos leitões nas primeiras horas de vida. Para o controle e profilaxia de infecções que afetam animais nos primeiros dias ou semanas de vida, a exemplo de diarreias neonatais, é imprescindível a realização da vacinação das matrizes no período final da gestação, para incrementar os títulos de anticorpos no colostro e, conseqüentemente, a transferência de IgGs aos leitões. A aquisição da quantidade mínima de colostro (200-250 mL) por leitão é um desafio de manejo e em razão do número de leitões nascidos/porca, que vem aumentando devido aos avanços da genética. A não aquisição de anticorpos via colostro implica maiores desafios sanitários no plantel.

Conforme já mencionado (**Figura 10**), a transição de imunidade (passiva – ativa) é um ponto crítico para evitar doenças na fase de creche. Nessa linha, é importante que a idade dos animais no momento da vacinação seja o mais uniforme possível, evitando a vacinação de animais muito jovens, ou a vacinação muito tardia. Essas variações são críticas dentro das granjas e, em alguns casos, o intervalo entre doses não é respeitado, comprometendo o funcionamento da vacina.

O perfil nutricional e sanitário dos animais a serem vacinados estão no topo da lista dos aspectos que impactam a performance vacinal dos animais e, em muitas situações, são negligenciados. Condição corporal uniforme e adequada para a idade e respectiva categoria animal é fundamental para uma boa resposta vacinal. O desencadeamento da resposta imunológica é um evento muito complexo. Há intensa divisão celular (expansão clonal) e síntese de vários fatores solúveis, que fazem a mediação ou consistem em moléculas efetoras da resposta imune adaptativa. De forma geral, o sistema imunológico necessita de uma nutrição adequada em macro e microelementos, pois proteínas, carboidratos e lipídeos serão utilizados para a montagem da resposta imune humoral e celular. Da mesma forma, a imunização de animais doentes/febris pode acarretar em falha de resposta.

Ainda em relação à alimentação, não podemos esquecer das micotoxicoses, que são toxinas produzidas por fungos que se proliferam no milho ou na ração, quando não armazenados em condições ideais de temperatura e umidade. Algumas dessas toxinas diminuem o número de leucócitos circulantes e a expressão de moléculas de adesão, causando um quadro de imunossupressão.

Um aspecto importante a ser analisado é a pressão de infecção em que os animais estão inseridos. O nível de imunidade pode não ser suficiente para superar a infecção. Por exemplo, a vacinação contra *E. coli* pode não proteger leitões contra diarreia em um ambiente frio, úmido e muito sujo. O balanço imunidade-doença deve sempre ser considerado, objetivando uma predominância da primeira sobre a segunda.

Por último, o estresse é outro fator importante, já que promove a elevação de corticoides endógenos (cortisol) e, conseqüentemente, a imunossupressão do animal – aspecto que afeta a performance vacinal. Assim, deve-se evitar a vacinação de animais em condições de estresse normal do manejo, tais como: a) logo após a desmama; b) juntamente com a castração; c) quando se misturam animais de diferentes baias, pois irá haver um estresse devido à luta pela hierarquia social na baia. Também se deve evitar a vacinação de animais em condições de estresse por calor ou frio, pois a falta de conforto térmico além de prejudicar o desempenho produtivo do animal, também compromete seu sistema imunológico.

6.12 Reações adversas causadas por vacinas

As vacinas, independentemente da espécie animal e em humanos, necessitam gerar uma resposta pró-inflamatória para desencadear a gênese da resposta imune adaptativa. Nesse processo, é perfeitamente normal observar, no local da injeção, dor, inchaço e vermelhidão. Além disso, algumas vacinas podem induzir febre. Essas alterações geralmente persistem por aproximadamente 24 horas após aplicação e podem perdurar por até uma semana e, no geral, não deixam sequelas no local.

Apesar de uma reação adversa branda fazer parte do processo de imunização, há uma baixa aceitação da população desses efeitos colaterais. Dessa forma, cada vez mais são pesquisados vacinas e métodos que causem mínima reação possível, mas que continuem estimulando efetivamente o sistema de defesa.

No geral, as reações adversas normais são transitórias e sem maiores transtornos, porém, em alguns casos, podem ser suficientes para causar aborto em gestantes. Diante disso, antes de utilizar qualquer vacina em matrizes, é importante saber se o produto está indicado para essa categoria animal.

→ Reações adversas inadequadas

a. Locais

Consiste em uma resposta adversa local, podendo ser aguda ou crônica. A reação local aguda é mediada por imunocomplexos de uma reação de hipersensibilidade tipo III. Pode ocorrer quando uma vacina é injetada via subcutânea em um indivíduo que já possui um alto nível de IgG circulante contra os antígenos vacinais, ou outros componentes da vacina, resultando em inflamação aguda, que se inicia com inchaço e vermelhidão local.

Nas reações adversas locais crônicas, os sinais clínicos costumam ser superiores a 24 horas e o ápice da reação ocorre entre 72 e 96 horas. Há o acúmulo crônico de células inflamatórias, resultando em granulomas no local da injeção. Os granulomas estão associados particularmente à adjuvantes de depósito que contêm alumínio ou óleo, endotoxinas e antígenos.

Na suinocultura, a ocorrência de granulomas e/ou abscessos estão frequentemente associados à pouca higiene no local de aplicação e contaminação de agulhas, uma vez que o processo de vacinação com agulhas ocasiona lesões tissulares. Esses tipos de lesões, são causas significativas de condenação de carcaça durante a inspeção no frigorífico.

Auditorias no processo de vacinação são importantes, pois essas reações locais podem ser em decorrência ao uso inadequado de agulhas sujas e/ou danificadas na aplicação de vacinas, ou má higiene no processo de vacinação.

b. Sistêmicas

Dependendo a composição da vacina, as reações manifestadas podem ser também sistêmicas, cursando com sinais como febre, letargia, dor muscular e anorexia. Essas reações inespecíficas podem ser devido à toxicidade do antígeno vacinal (toxinas não inativadas, lipopolissacarídeo, etc.), carga antigênica, potência pró-inflamatória do adjuvante e a replicação do microorganismo, no caso de vacinas vivas atenuadas.

A prostração do animal algumas horas após a aplicação da vacina é a principal reação adversa sistêmica observada, pode durar algumas horas e em alguns casos persistir por até dois dias. Como consequência da prostração, há redução no consumo de ração e água, leitões ficam amontoados e não respondem ativamente a estímulos externos.

Em alguns casos é observada reação de hipersensibilidade tipo 1 (imediate), em que, após um curto período de tempo (15 – 30 minutos) após a exposição à substância alérgica, é desencadeada uma resposta imune exacerbada (anafilaxia), atingindo principalmente os sistemas respiratório e gastrointestinal, causando colapso circulatório e morte do animal.

Alguns antibióticos, usados como conservantes de vacinas, também podem causar reações adversas. Neomicina, estreptomina, polimixina e gentamicina são encontradas em algumas vacinas, diferentemente de penicilina e seus derivados, que não são adicionados às vacinas de maior uso. Dentre esses, a neomicina é o antibiótico mais comumente envolvido em reações adversas sistêmicas.

6.13 Considerações finais

As vacinas representam a estratégia mais eficiente para prevenir e/ou mitigar os impactos das enfermidades sobre a vida dos animais e, conseqüentemente, sobre a performance produtiva do rebanho. O desenho teórico de um programa de vacinação é complexo e sua efetiva realização na prática depende da cooperação entre médicos veterinários e colaboradores que estejam na linha de frente nas granjas. As vacinas associadas a medidas efetivas de manejo (biossegurança e ambiência adequada) atenuam o aparecimento de surtos de doenças e, conseqüentemente, a necessidade de utilização de antibióticos ao longo da produção animal. O monitoramento contínuo das infecções e/ou surtos de doenças através de diagnóstico laboratorial de precisão é fundamental para a atualização acertada dos programas preventivos, assim como para a escolha racional de qualquer intervenção terapêutica.

6.14 Referências bibliográficas

AKKAYA, M.; KWAK, K.; PIERCE, S.K. B cell memory; building two walls of protection against pathogens. **Nat Rev Immunol.** 2020; 20, 229-238.

ALFIERI, A.A. Laboratório de Virologia Animal; Departamento de Medicina Veterinária Preventiva; Universidade Estadual de Londrina. Revista AG - A Revista do Criador. | Edição 219 - Sanidade (edcentaurus.com.br).

BAXTER, D. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. **Occupational Medicine.** 2007; 57(8):552-556.

CARON, L.F.; LOYOLA, W.; MORÉS, N. **Vacinação na suinocultura.** V Simpósio Brasil Sul de Suinocultura, p. 161-172, 2012.

CARON, L.F. et al. A vacinação como ferramenta na promoção do bem-estar animal. In: Secretaria de Inovação, Desenvolvimento Rural e Irrigação. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Suinocultura: uma saúde e um bem-estar.** Brasília: AECS, 2020. p. 472-487.

CHARERNTANTANAKUL, W. Adjuvants for swine vaccines; mechanisms of actions and adjuvant effects. **Vaccine.** 2020; 38, 6659-6681.

CHASE, C.; LUNNE, J.K. Immune System. In: ZIMMERMANN, J.J. et al. (Eds.). **Diseases of Swine.** 11th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell. p. 264-261, 2019.

DANTZER, R.; KELLEY, K.W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. **Brain Behav Immun.** 2007; 21:153-160.

FABLET, C. et al. Longitudinal study of respiratory infection patterns of breeding sows in five farrow-t-finish herds. **Veterinary Microbiology.** 2011; 147, 329-339.

FRANDOLOSO, R.S.A.B. El sistema inmunitario porcino; del calostro a la inmunidad específica inducida por vacunas. León, España: Universidad de León, 2019.

FRANDOLOSO, R.S.A.B. Vacinas do século XXI; perspectivas e tendências, In: Secretaria de Inovação, Desenvolvimento Rural e Irrigação. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Suinocultura: uma saúde e um bem-estar.** Brasília: AECS, 2020. p. 472-487.

FRANDOLOSO, R.S.A.B. Vacinas do século XXI; perspectivas e tendências, In: RIBAS, J.C.R. et al. (Eds.) **Suinocultura: uma saúde e um bem-estar.** Brasília, 2020a.

FRANDOLOSO, R.S.A.B. et al. Proof of Concept for Prevention of Natural Colonization by Oral Needle-Free Administration of a Microparticle Vaccine. **Frontiers in Immunology.** 2020; 11.

FRANDOLOSO, R.S.A.B. 2020. Structure-based antigen design; targeting transferrin receptors to prevent respiratory and systemic disease of swine. In: Guedes, R.M. (Ed.). **International Pig Veterinary Society Congress – IPVS2020**. Rio de Janeiro, IPVS2020.

HILLIGAN, K.L.; RONCHESE, F. Antigen presentation by dendritic cells and their instruction of CD4+ T helper cell responses. **Cell Mol Immunol**. 2020; 17, 587-599.

JANKOVIC, D.; LIU, Z.; GAUSE, W.C. Th1- and Th2-cell commitment during infectious disease: asymmetry in divergent pathways. **Trends Immunol**. 2021; 22, 450-457.

JOHNSON, A.K. et al. Behavior and Welfare. In: ZIMMERMAN, J. J. et al. (Eds.). **Diseases of Swine**. 11th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell, p.17-41, 2019.

LIS, M. et al. The effects of florfenicol on lymphocyte subsets and humoral immune response in mice. **Pol J Vet Sci**. 2011; 14, 191-198.

LOCATI, M.; CURTALE, G.; MANTOVANI, A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. **Annu Rev Pathol**. 2020; 15, 123-147.

MILLMAN, S.T. Sickness behaviour and its relevance to animal welfare assessment at the group level. **Anim Welf**. 2007; 16:123-125.

MOENS, L.; TANGYE, S.G. Cytokine-Mediated Regulation of Plasma Cell Generation: IL-21 Takes Center Stage. **Front Immunol**. 2014; 5, 65.

Ordonez, S.R., Veldhuizen, E.J.A., van Eijk, M., Haagsman, H.P., 2017. Role of Soluble Innate Effector Molecules in Pulmonary Defense against Fungal Pathogens. **Front Microbiol** 8, 2098.

OIE. Código sanitario para los animales terrestres, 2019. Disponível em: <http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahc/current/es_sommaire.htm> Acesso em: 18 maio 2021.

POMORSKA-MOL, M. et al. Ceftiofur hydrochloride affects the humoral and cellular immune response in pigs after vaccination against swine influenza and pseudorabies. **BMC veterinary research**. 2015; 11, 268.

POMORSKA-MOL, M. et al. Effects of amoxicillin, ceftiofur, doxycycline, tiamulin and tulathromycin on pig humoral immune responses induced by erysipelas vaccination. **The Veterinary Record**. 2016; 178, 559.

POMORSKA-MOL, M. et al., The effect of doxycycline treatment on the postvaccinal immune response in pigs. **Toxicol Appl Pharmacol**. 2014; 278, 31-38.

POMORSKA-MOL, M., Markowska-Daniel, I., Pejsak, Z. Evaluation of humoral and antigen-specific T-cell responses after vaccination of pigs against pseudorabies in the presence of maternal antibodies. **Veterinary microbiology**. 2010; 144, 450-454.

SHEKHAR, S.; PETERSEN, F.C. The Dark Side of Antibiotics; Adverse Effects on the Infant Immune Defense Against Infection. **Front Pediatr**. 2020; 8, 544460.

SIEGRIST, C.A. Mechanisms underlying adverse reactions to vaccines. **Journal of Comparative Pathology**. 2007; 137S46-S50, 2007.

SUMMERFIELD, A.; MEURENS, F.; RICKLIN, M.E. The immunology of the porcine skin and its value as a model for human skin. **Mol Immunol**. 2015; 66, 14-21.

TIZARD, I.R. *Imunologia veterinária; introdução*. São Paulo: Roca, 2014.

UBEDA, C.; PAMER, E.G., 2012. Antibiotics, microbiota, and immune defense. **Trends Immunol**. 2020; 33:459-466.

Van Oirschot, J.T. Vaccination in food animal populations. **Vaccine**, v.12, 1994. p. 415-418.



07

Diagnóstico

07

Autores: **SATO, J. P. H.*; VANNUCCI, F.; GAVA, D.; BARCELLOS, D.**

Contato: jose.sato@merck.com

7.1 Introdução

A resistência aos antimicrobianos é um assunto que se tornou prioridade para as principais organizações relacionadas à saúde pública e animal, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), que juntas apresentaram o “Plano de Ação Global sobre Resistência aos Antimicrobianos”.

Atualmente é considerada uma das principais ameaças globais à saúde e segurança dos alimentos. Os princípios ativos antimicrobianos estão se tornando menos eficazes, bem como um número crescente de infecções bacterianas estão cada vez mais difíceis de tratar.

O processo que leva os microrganismos a terem resistência a diversos princípios ativos pode ocorrer de diferentes formas, como o mau uso de medicamentos em humanos e animais, uma das formas que tem sido associada a esse processo. Assim, é fundamental a garantia de níveis excelentes de saúde, buscando prevenir e combater doenças por meio da atuação integrada entre a medicina veterinária, a medicina humana e outros profissionais de saúde.

Nos sistemas de produção animal, com frequência, muitos antimicrobianos são incorporados à produção em níveis subterapêuticos, como promotores de crescimento, ou em doses terapêuticas, sem diagnóstico prévio, ou mesmo sem teste de sensibilidade. O processo de investigação para estabelecer um diagnóstico preciso e adequado, requer uma coleta sistemática de informações do histórico e dos sinais clínicos, que devem eventualmente ser correlacionados com lesões macroscópicas, histológicas e resultados de testes laboratoriais moleculares, bacteriológicos e/ou sorológicos, que responderão de forma confiável e com precisão à necessidade de diagnóstico do veterinário.

Neste capítulo, iremos abordar os princípios de um processo de diagnóstico que podem ser aplicados na prática, desde a condução de uma visita in loco, com verificação das instalações, pontos importantes a serem considerados nas diferentes fases de produção, sistemática de uma avaliação clínica do plantel, seleção de animais para coleta de material de diagnóstico, procedimento de necropsia, coleta de amostras durante esse procedimento, envio do material ao laboratório de diagnóstico, ferramentas de diagnóstico laboratorial, monitorias sanitárias, diagnósticos diferenciais e a tomada de decisão através de todas as informações obtidas.

* A imagem da capa deste capítulo foi cedida pela Jairo Backers.

7.2 Visita ao sistema de produção

Ao programar a visita à granja, o levantamento de informações deve ser iniciado antes da chegada à propriedade. Aspectos relacionados aos possíveis riscos epidemiológicos aos quais o rebanho possa estar exposto são importantes para determinar se uma nova enfermidade está ocorrendo.

A localização da granja é relevante quanto ao risco de transmissão de doenças, principalmente pelos patógenos transmitidos por aerossóis e outras vias indiretas de transmissão. Devem ser analisadas a distância da unidade de produção em relação às vias de transporte públicas primárias e secundárias, densidade de suínos local e regional, atividades realizadas nas propriedades adjacentes, distância da granja de suínos mais próxima, incluindo informações sobre tipo de produção e status sanitário do plantel. Além disso, direção dos ventos predominantes, padrões de temperatura e umidade relativa do ar e os manejos sanitários são importantes na avaliação dos riscos a que a unidade de produção está exposta.

Todos os procedimentos e protocolos de biossegurança interna e externa devem ser analisados, bem como a restrição do acesso de pessoas, veículos, animais e objetos, são de extrema importância na mitigação de introdução de doenças em um plantel. Dessa forma, a análise dessas informações e dos registros internos da granja podem auxiliar nas etapas subsequentes a uma visita de diagnóstico de causa, que serão apresentadas a seguir.

7.2.1 Histórico da granja

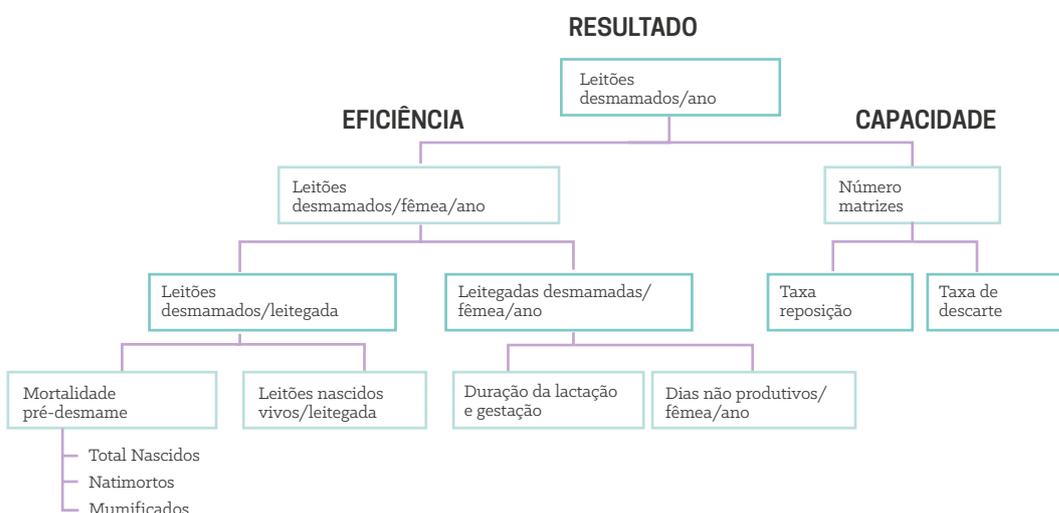
O histórico de problemas sanitários e relatórios de diagnóstico anteriores podem auxiliar no direcionamento da visita e no estabelecimento das possíveis causas dos problemas atuais.

A existência de registros de produção, geralmente informatizados, é comum nos sistemas de produção tecnificados. Os relatórios incluem dados que podem ser consultados instantaneamente e permitem uma análise das informações produtivas das diferentes fases de produção. Os índices que estão abaixo das metas estipuladas devem ser analisados durante a visita técnica e suas repercussões devem ser avaliadas com relação ao desempenho do rebanho. Isso permite que sejam detectados ainda no estágio subclínico pequenas oscilações nos índices zootécnicos que até então poderiam estar passando despercebidas e, a seguir, determinar a necessidade de intervenções.

Uma anamnese dos problemas clínicos prevalentes no período decorrido entre a visita atual e a anterior, alterações recentes em programas vacinais e tratamentos realizados, bem como os resultados das medicações, são dados importantes e que não devem ser desconsideradas durante a visita atual. Todas as informações coletadas sobre o histórico e registros de uma unidade de produção podem contribuir para o diagnóstico, porém, devem ser avaliadas cautelosamente para que o direcionamento não seja influenciado por informações que não correspondam ao estado de saúde atual, levando a diagnósticos incorretos e recomendações inadequadas.

Os parâmetros zootécnicos e metas estabelecidas têm sofrido alterações constantes e variam de acordo com a genética do plantel e os sistemas de produção. Desta forma, do ponto de vista veterinário e de diagnóstico, é necessário focar na compreensão da relação de parâmetros de

produção diferentes, em vez de usar valores específicos. Na **Figura 1** é representado um exemplo deste conceito, com a inter-relação de vários parâmetros e seu impacto na produção de suínos desmamados de um rebanho reprodutor. Resumidamente, a produção, neste caso leitões desmamados, é determinada pela capacidade de multiplicação (número de matrizes ou capacidade da instalação) e pela eficiência (quantos suínos são produzidos por número de matrizes ou espaço na instalação). A vantagem de entender esta árvore de produtividade é que todos os fatores que influenciam o rendimento podem ser avaliados ao mesmo tempo e intervenções podem ser implementadas em diferentes áreas da árvore.



↑ **Figura 1** - Árvore de produtividade de suínos desmamados para analisar variáveis que afetam o número de suínos desmamados por ano.

Fonte: Adaptado de Gary Dial (2018)

7.2.2 Avaliação das instalações

O local em que os animais são alojados tem influência direta na prevalência e incidência de enfermidades. Cada fase de produção tem suas especificidades em relação ao tipo de instalação e ambiente que exercem efeitos diretos e indiretos sobre os suínos e podem acarretar redução na produtividade, com consequentes prejuízos econômicos ao sistema produtivo.

Nessa etapa, são importantes as avaliações relacionadas, ao posicionamento e distribuição das edificações, tipo do sistema de climatização e isolamento térmico, materiais utilizados nas construções e estado de conservação das mesmas, qual sistema de arraçoamento utilizado, se é realizado tratamento e avaliação da qualidade da água, tipo manejo de mortalidade e tratamento de dejetos e densidade de animais de acordo com a fase produtiva.

Ainda, fatores relacionados ao programa de limpeza e desinfecção, assim como vazios sanitários devem ser verificados. É importante avaliar se todas essas etapas estão sendo realizadas corretamente, quais os produtos estão sendo utilizados e qual o período despendido para cada ação.

7.2.3 Avaliação das fases de criação

A ordem de entrada nas instalações de acordo com as fases de produção não tem uma sequência fixa. Numa granja de ciclo completo, de maneira geral, a visita inicia-se na maternidade, seguindo pela creche e o setor de reprodução. Deve-se deixar para o final a visita aos setores de recria e terminação, a fim de reduzir o risco da transmissão de infecções desses setores para as fases iniciais de produção, onde os animais estão imunologicamente mais suscetíveis. No caso de granjas com dois ou três sítios, cabem as mesmas recomendações na ordem da visita.

A visita acompanhada pelos responsáveis pela granja é essencial para que os detalhes dos problemas existentes e os resultados das medidas de controle já adotadas sejam discutidos no decorrer desse processo.

Cada fase de produção possui particularidades quanto ao tipo de instalação, temperatura, ventilação, entre outros. Dessa forma, serão apresentados a seguir os principais fatores que devem ser avaliados conforme a fase produtiva de criação.

I. Maternidade

As condições nessa fase de produção são delicadas, pois temos duas idades distintas, matrizes e leitões, que possuem exigências totalmente diferentes. Além disso, o parto é considerado um dos momentos mais críticos no sistema de produção de suínos, em decorrência das alterações fisiológicas e físicas na reprodutora devido ao parto, deixando-a mais suscetível a infecções, e também da sensibilidade dos leitões em relação às condições ambientais e susceptibilidade a infecções.

Nessa fase, pontos importantes a serem avaliados em relação à matriz são: qual o manejo realizado na transferência da fêmea da gestação para maternidade; verificar o protocolo vacinal e medidas profiláticas utilizadas nas fêmeas; estado nutricional das mesmas no momento do parto e durante a lactação; manejos realizados durante o parto, incluindo se algum método de indução é utilizado e manejo de atendimento ao parto; qual a taxa de partos distócicos que exigem intervenção (toque) e se é realizado algum tratamento nessas fêmeas; analisar a ocorrência de problemas locomotores e outras doenças infecciosas; qual a taxa de reposição do plantel; e se as condições de ambiência estão adequadas para as fêmeas.

Para os leitões, os manejos nas primeiras horas e dias de vida influenciam diretamente as fases subsequentes, sendo os principais aspectos a serem avaliados nessa idade: quais procedimentos são realizados nas primeiras horas de vida, como manejo de atendimento ao parto com corte e amarração do cordão umbilical; manejo de mamada do colostro; se é realizado descontaminação dos instrumentos utilizados no manejo de leitões; quais as taxas de ocorrência de artrites, doenças de pele, lesões cutâneas nos leitões e outras afecções na

leitegada; qual o peso médio dos leitões ao nascer e ao desmame; qual o índice de leitões natimortos e de leitões encontrados mortos no período perinatal, devendo ser realizada a correta classificação dos leitões mortos (proceder à diferenciação entre mumificados e natimortos – pré-parto, intraparto e pós-parto).

II. Creche

O desmame consiste numa etapa crítica para os leitões, com a separação dos mesmos das mães, misturas de leitegadas, troca de alimentação do leite para ração, descontinuação da imunidade passiva transmitida pelo leite materno, troca de ambiente com necessidade de adaptação a cochos e/ou bebedouros.

Com o objetivo de não disseminar possíveis patógenos entre os grupos de animais, recomenda-se, na avaliação dos leitões, entrar nas baias apenas nos casos em que haja real necessidade. Aspectos que devem ser considerados na visita a esta fase são: qual o sistema de alojamento, “todos dentro - todos fora” ou sistema contínuo; os lotes são formados a partir de quantas leitegadas e origens; como é a uniformidade dos lotes, homogênea ou heterogênea; qual a densidade de animais em relação ao espaço de baia; se é adotado algum tipo de programa de uso de aditivos e de antimicrobianos; qual a qualidade da iluminação, temperatura e umidade relativa do ar das salas; se é realizado monitoramento da temperatura das salas; há fonte de calor e a mesma está corretamente posicionada em relação à área de repouso dos leitões; se é realizado correto manejo das cortinas ou janelões; se no período imediatamente posterior ao desmame está sendo realizado manejo dos leitões de forma a minimizar a ocorrência de fatores estressantes; qual a prevalência de sinais clínicos de doenças infecciosas (diarreia, problemas respiratórios e neurológicos); qual a taxa média de mortalidade; se é realizada rotina de necropsia dos animais que morrem nessa fase.

III. Crescimento e Terminação

Nessas fases, os desafios sanitários mais frequentes são geralmente devidos à alta densidade de animais em relação às instalações, condições ambientais e manejo dos espécimes. As doenças que ocorrem com maior frequência possuem origem multifatorial e a gravidade não depende somente das características de virulência dos patógenos, mas principalmente dos fatores de risco presentes no rebanho.

Durante a anamnese nessas fases devem ser avaliados: qual a densidade de animais por baia; qual a disponibilidade de comedouro e bebedouros por animal; qual o manejo de produção adotado (sistema contínuo ou “todos dentro-todos fora”); qual o peso de saída dos animais para abate; se são realizados e quais os protocolos de medicação preventiva (pulsos); qual o sistema de tratamento de dejetos; qual a qualidade do ar, se há saturação de gases; se é realizado algum tipo de monitoria periódica para avaliação clínica de doenças respiratórias, entéricas, locomotoras, etc.

IV. Reprodução e Gestação

Os setores de reprodução e gestação envolvem as fêmeas e os machos de reposição, as matrizes em gestação e lactação. Os problemas reprodutivos que podem afetar essas fases caracterizam-se por: atraso na puberdade; anestro; retornos ao cio regulares e irregulares; baixa taxa de partos; mumificados; natimortos; abortos; leitegadas pequenas; descargas vulvares de origem genital e/ou urinária; falta de libido; falha na fertilidade ou subfertilidade em machos com libido normal.

A entrada de animais de reposição, sob o aspecto sanitário, não é uma prática recomendável, porém é uma ação necessária na produção de suínos. Na medida em que se dispõe de outros reprodutores geneticamente superiores, ou que os reprodutores do plantel tenham problemas físicos ou sanitários, tenham envelhecido ou ainda tenham desempenho reprodutivo ou produtivo abaixo do esperado, novos animais integram o plantel já existente.

No tocante ao setor de reprodução, principalmente em relação à categoria de reposição, as principais preocupações devem estar relacionadas aos seguintes fatores: qual a taxa de reposição anual; se é realizada quarentena para avaliação sanitária no ingresso de animais no plantel; se é realizado protocolo de aclimatação nos animais de reposição; qual o escore corporal; e qual a idade de cobertura/inseminação das fêmeas.

No processo de cobertura/inseminação artificial, fatores relevantes e as principais questões a serem levantadas durante a visita estão relacionados com: qual o estado nutricional e de saúde das fêmeas recém-desmamadas; qual o manejo de diagnóstico do cio após o desmame; qual a idade e habilidade do cachaço utilizado para identificação de cio; qual o protocolo de inseminação/cobertura, quantas doses/fêmea; qual a origem e o manejo de conservação das doses de sêmen; se é realizado algum protocolo de medicação preventiva; qual protocolo de vacinas utilizado no plantel reprodutivo.

7.2.4 Avaliação clínica do plantel

A avaliação clínica inicialmente deve ser realizada de forma geral, ou seja, observar os animais dentro do barracão e posteriormente nas baias, para estimar a ocorrência de problemas, como tosse, espirro, diarreia, etc. Um ponto importante é determinar a magnitude do problema, que deve ser quantificada para estabelecer a prevalência dentro da fase de criação que está sendo analisada.

Para estimar a prevalência, quantifica-se o número de suínos doentes e o número total de animais por baia. Por exemplo, se houver cerca de 5 suínos com tosse em cada baia e há cerca de 25 animais por baia, sugere-se que aproximadamente 20% dos animais estão afetados. Por outro lado, se for constatado que apenas 1 ou 2 suínos são afetados em todas as outras baias do barracão, a prevalência seria de aproximadamente 2%–4%.

A quantificação da prevalência não precisa ser exata, mas é importante para determinar a real extensão do problema, se é um problema individual ou do rebanho, a fim de estabelecer se o tratamento deverá ser individual ou massivo e, finalmente, para contribuir na determinação do efeito de qualquer intervenção.

7.2.5 Seleção dos animais para coleta de material

A seleção dos animais para coleta de material consiste em uma das etapas mais importantes no processo de diagnóstico. Para observação de anomalias, os animais são avaliados da cabeça para a cauda; nessa avaliação individual é possível identificar animais com diarreia e/ou problemas respiratórios, que, na avaliação geral, passariam despercebidos.

Ao selecionar suínos para coleta de amostra de tecidos para diagnóstico, há pontos importantes a serem considerados:

- O suíno será eutanasiado para o bem do rebanho e a devida consideração deve ser colocada na seleção dos animais apropriados;
- Os animais selecionados devem realmente estar apresentando os principais sinais clínicos de doenças que possam estar afetando o plantel;
- Os animais devem estar nos estágios iniciais do processo da doença, a seleção de casos agudos aumentará a probabilidade de o agente causador primário e lesões compatíveis serem identificados;
- Animais que não receberam nenhum tratamento antimicrobiano ou outras terapias são preferidos para coleta de material de diagnóstico.

Além dos sinais clínicos característicos de acordo com o sistema afetado, alteração da temperatura corporal é um forte indicativo de doenças infecciosas e do estágio da infecção (por exemplo, febre tende a sugerir um quadro infeccioso agudo), sendo momento ideal para a coleta de amostras para diagnóstico. Na **Tabela 1** consta um resumo da temperatura normal, frequência respiratória e cardíaca de suínos com base na idade e momento da vida do animal. Vale salientar que, com o aumento da temperatura ambiental, a taxa respiratória e a temperatura corporal de animais saudáveis podem estar alteradas.

↓ **Tabela 1** - Temperatura, frequência respiratória e cardíaca de suínos de acordo com a fase de produção ou situação fisiológica.

Fase/Situação	Temperatura retal ± 0,3 °C	Frequência respiratória (respiração/minuto)	Frequência cardíaca (batimentos/minuto)
Recém-nascido	39,0	50-60	200-250
1 hora	36,8	-	-
12 horas	38,0	-	-
24 horas	38,6	-	-
Lactante	39,2	-	-
Creche (9 – 18kg)	39,3	25-40	90-100
Crescimento (27 – 45kg)	39,0	30-40	80-90
Terminação (> 45kg)	38,8	25-35	75-85
Fêmea gestação	38,7	13-18	70-80
Fêmeas maternidade			
24 h pré-parto	38,7	35-45	-

Fase/Situação	Temperatura retal \pm 0,3 °C	Frequência respiratória (respiração/minuto)	Frequência cardíaca (batimentos/minuto)
12 h pré-parto	38,9	75-85	-
6 h pré-parto	39,0	95-105	-
Nascimento do 1º leitão	39,4	35-45	-
12 h pós-parto	39,7	20-30	-
24 h pós-parto	40,0	15-22	-
1 semana pós-parto antes do desmame	39,3	-	-
1 dia pós-desmame	38,6	-	-
Macho reprodutor	38,4	13-18	70-80

Fonte: Adaptado de Dewey & Straw, (2006).

O número de animais selecionados para necropsia e o tipo de material que será coletado dependem do objetivo. Animais encontrados mortos podem ser necropsiados previamente à seleção dos animais para eutanásia e coleta de materiais para exame. Essa estratégia deve ser considerada apenas para auxiliar a coleta de amostras, que devem, obrigatoriamente, ser obtidas de material fresco, os ideais para análises de diagnóstico.

O número de animais sacrificados depende da apresentação do caso clínico em análise e dos achados durante a necropsia. Ao considerar doenças com etiologia multifatorial, é importante lembrar que nem todos os animais do rebanho terão todos os patógenos presentes em um determinado momento. Isso sugere que, em um plantel grande, para se chegar a um diagnóstico conclusivo e confiável, pode ser necessário eutanasiar vários animais. Em outros casos, pode haver apenas um patógeno primário associado e sem a interferência de agentes secundários, sendo suficiente a coleta de um ou dois animais.

De modo geral, devem ser escolhidos animais com sinais bem evidentes e no início da apresentação dos sinais clínicos. Evitar a seleção de refugos e animais com problemas secundários (como canibalismo, hérnias); caso o problema seja refugagem, dar preferência para animais no início do quadro clínico. Evitar também a escolha de animais cronicamente doentes, normalmente aqueles que encontramos nas baias-hospitais. Nesses animais, muitas vezes, são isolados agentes oportunistas ou associados a infecções secundárias com lesões iniciais não detectadas, sendo sobrepostas por processos de regeneração e cicatrização.

7.2.6 Necropsia

A coleta de material para diagnóstico post mortem é frequente na produção de suínos, pois fornece informações importantes para confirmação dos agentes etiológicos dos problemas que estão ocorrendo. Além disso, exames adicionais podem auxiliar na escolha das ações que deverão ser colocadas em prática.

Para evitar acidentes e contaminações com agentes zoonóticos, é importante assegurar proteção individual e de biossegurança, além de ter em mãos todos os materiais necessários para coleta de

amostras para diagnóstico laboratorial. Dentre os EPIs básicos, estão: roupas de proteção (macacão ou calça/jaleco e avental de borracha), botas de borracha, luvas de procedimento descartáveis, máscara descartável e óculos de proteção.

O registro de informações antes e durante a necropsia é imprescindível, além de ter em mãos materiais como ficha de necropsia, prancheta, caneta esferográfica/permanente e máquina fotográfica de boa definição, importantes para auxiliar nas análises e interpretação que serão realizadas no laboratório. Facas, chaira, tesouras, pinças com dente/lisa, cabo e lâminas, bisturi e machadinho e/ou serra são os materiais básicos para necropsia (Figura 2).



↑ **Figura 2** - Materiais para realização de necropsia.

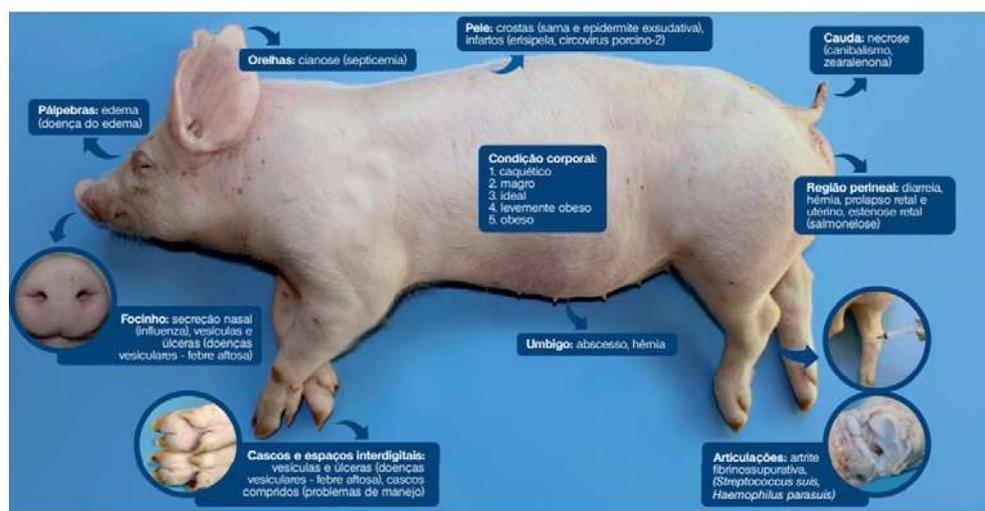
Fonte: Raquel R. Rech (2014).

Para colheita de amostras para exames microbiológicos, biologia molecular e histopatologia, os materiais necessários são: sacos plásticos, seringas e agulhas estéreis, suabes estéreis com e sem meio de transporte, barbante para amarrar intestinos, formol tamponado a 10% e frascos de plásticos. Independentemente do tamanho do animal, deve ser adotado um método de eutanásia de maneira a minimizar a dor e sofrimento, com rápida perda de consciência, seguida por parada cardíaca ou respiratória e subsequente perda da função cerebral.

I. Exame externo

Antes da abertura da carcaça, deve ser realizado o exame externo, avaliando mucosas, pele, cascos, olhos, narinas e boca. As mucosas oculares devem ser rosadas, o epitélio do focinho deve estar íntegro, sem vesículas e úlceras e não apresentar secreção nasal, na pele podem ser visualizadas alterações de coloração, como avermelhamento, edema, crostas, pústulas, presença de sangue ou fezes amolecidas na região perineal.

O escore corporal do animal também deve ser avaliado, podendo ser usado o escore de condição corporal desenvolvido para porcas ou através da observação do processo espinhal dorsal da coluna vertebral. As articulações devem ser avaliadas para ocorrência de artrite e bursite.



↑ **Figura 3** - Avaliação externa da carcaça, pontos a serem avaliados e possíveis alterações que podem ser visualizadas.

Fonte: Raquel R. Rech (2014).

II. Abertura da carcaça

Para abertura da carcaça, o posicionamento do cadáver pode variar de acordo com o tamanho do animal, sendo que leitões podem ser posicionados em decúbito dorsal e suínos adultos em decúbito lateral direito. Incisões na região axilar e articulações coxofemorais podem ser realizadas para estabilizar o cadáver em decúbito dorsal. Em decúbito lateral direito, deve-se retirar os membros torácico e pélvico esquerdos para então acessar as cavidades corporais.

Cortes longitudinais adjacentes à mandíbula devem ser realizadas para rebatimento da pele da região ventral da cabeça, passando pelo tórax e ao longo da parede abdominal ventral, até a incisão previamente realizada na região inguinal. Linfonodos inguinais superficiais devem ser analisados quanto ao tamanho, a cor e a superfície de corte.

III. Cavidade torácica

A abertura da cavidade torácica é realizada através do corte das costelas na altura das junções costochondrais e remoção do esterno. Após a abertura da cavidade, deve ser avaliada a presença de líquidos e/ou fibrina e aderências no tórax e saco pericárdico. Retire o bloco de órgãos composto por língua, esôfago, traqueia, pulmões e coração. As estruturas devem ser analisadas e avaliadas individualmente.

O esôfago, traqueia e a laringe devem ser abertos com exposição da mucosa e visualização de possíveis alterações. Na avaliação do coração, deve ser analisada a superfície externa, incluindo o pericárdio, quanto a espessura, aderências, conteúdo no saco pericárdico e presença de endocardite valvular.

Pulmões devem ser avaliados para presença de alterações na superfície pleural, aderências, fibrina, alterações de coloração, áreas de consolidação, congestão, hemorragia e abscessos.

IV. Cavidade abdominal

A abertura da cavidade abdominal é realizada através de uma incisão na linha média, a avaliação dos órgãos abdominais deve ser feita in situ logo após a abertura, avaliando a posição anatômica dos órgãos, presença de líquido e aspecto das serosas. Em órgãos parenquimatosos, como fígado, baço, rim e testículo, deve-se avaliar a superfície capsular e de corte. Já os órgãos com lúmen, como intestino delgado/grosso e útero, deve-se examinar a serosa, abrir vários segmentos e examinar a mucosa e, quando houver, o conteúdo luminal.

A abertura do estômago é realizada pela curvatura maior, e a mucosa gástrica deve ser avaliada, principalmente na região do quadrilátero esofágico, onde frequentemente são encontradas alterações de paraqueratose e/ou úlceras.

V. Sistema nervoso

Para remoção da cabeça, secciona ventralmente a articulação atlanto-occipital. A seguir, disseque a pele, remova os músculos da parte caudal da cabeça e, com auxílio de serra ou machado, abra os ossos do crânio e retire o encéfalo.

A remoção de outras estruturas do sistema nervoso, como os gânglios do nervo trigêmeo e da medula espinhal são realizadas apenas em casos específicos.

VI. Sistema músculo esquelético

As articulações devem ser avaliadas inicialmente no momento do exame externo da carcaça e, caso haja alterações, devem ser abertas para exposição e exame da superfície articular.

Avaliação dos cornetos nasais são realizadas através de corte transversal do focinho entre o primeiro e o segundo dentes pré-molares e que serão discutidos com mais detalhes no tópico monitoramento de abate. Quando há suspeita de problema muscular, fragmentos de músculo de diversas regiões devem ser examinados e coletados para envio ao laboratório.

7.2.7 Coleta de material para diagnóstico

O estabelecimento do diagnóstico final deverá ser baseado na análise de um conjunto de fatores, ou seja, avaliação do histórico, características produtivas de cada fase de criação, sinais clínicos e, em muitos casos, através de coleta de materiais para submissão a testes de diagnóstico a fim de confirmar a(s) causa(s) primária(s) dos problemas atuais.

Existem diversos agentes que causam doenças, incluindo vírus, bactérias, protozoários, outros parasitas e toxinas. No entanto, a detecção da presença desses agentes ou a exposição a eles não indica necessariamente que sejam o agente etiológico da doença em análise. Entender a patogenia das doenças é essencial para auxiliar na decisão da necessidade de coleta, tipo de material a ser coletado e definir o teste de diagnóstico que pode e deve ser utilizado.

A coleta adequada do material a ser remetido ao laboratório é tão importante quanto a realização correta da necropsia. Amostras mal conservadas ou pouco representativas podem levar a um laudo de diagnóstico inconclusivo.

Para coleta de material destinado a exames microbiológicos, as amostras devem ser colhidas asépticamente e refrigeradas (2-8 °C) imediatamente para evitar contaminação. Grandes fragmentos de órgãos devem ser selecionados para envio (ex.: um lobo pulmonar, um terço do baço) ou até mesmo o órgão inteiro quando há mais de um (ex.: rim, linfonodo). Para coleta de fragmentos intestinais, seccionar porções de alças intestinais com conteúdo e amarrar as extremidades. Os órgãos devem ser identificados e acondicionados separadamente.

Para análises histopatológicas, selecionar uma porção que preferencialmente abranja a parte sã e afetada do órgão, com no máximo 1 cm de espessura. Os intestinos, após a eutanásia/morte do animal, devem ser fixados o mais rápido possível para evitar a autólise e artefatos na análise. Todos os órgãos podem ser colocados juntos no mesmo frasco com formol tamponado a 10%, na proporção de uma parte de tecido para 10 ou mais partes de formol.

7.2.8 Envio do material ao laboratório de diagnóstico

A forma de envio de materiais ao laboratório é muito importante, pois, para algumas análises (por exemplo, isolamento bacteriano), o tempo entre a coleta e início do processamento no laboratório são cruciais. Além disso, problemas na logística, com atrasos e perdas, são comuns em todo o território brasileiro.

Devem-se analisar previamente as formas disponíveis para o envio dos materiais, para que o transporte seja realizado em menor tempo possível e para que sejam utilizados métodos adequados para conservação e garantir a não inviabilização das amostras coletadas. É provável que não sejam obtidos resultados satisfatórios a partir de amostras coletadas de forma inadequada ou mal acondicionadas, pois com muita frequência os laboratórios são obrigados a descartar esse tipo de material. Adicionalmente, evitar a remessa de materiais nas vésperas de feriados ou em finais de semana.

Junto ao material enviado, deve-se incluir uma ficha com a identificação dos animais e da granja, além de outras informações, tais como: nome do solicitante com telefone e endereço completo; tamanho do rebanho; curso e evolução da doença; número de animais afetados e faixa etária; tipo de alojamento; tipo de alimentação; sinais clínicos presentes. As amostras que estão sendo enviadas devem ter rótulos com informações bem legíveis e serem colocadas em frascos bem vedados. Incluir uma ficha adicional com detalhes sobre o material enviado, como lesões observadas à necropsia; data da coleta; suspeita clínica; tratamentos adotados, e especificação do(s) tipo(s) de exame(s) requerido(s).

7.2.9 Ferramentas de diagnóstico laboratorial

Para se chegar ao diagnóstico final de uma causa infecciosa ou não infecciosa, além dos fatores que podem estar relacionados e foram discutidos anteriormente, na maioria dos casos é necessária a utilização de testes de diagnóstico laboratorial. Seja para identificação precisa da causa de surtos agudos de enfermidades ou para a monitoria preventiva, a fim de detectar patógenos supostamente ausentes no rebanho.

Existem testes laboratoriais de diagnóstico classificados como diretos e indiretos. Os testes diretos detectam a presença do agente através de identificação por observação direta dos microrganismos, isolamento, detecção de seus antígenos, de toxinas ou de seu ácido nucléico. Esses métodos indicam infecção ativa no animal, que pode estar relacionada à doença ou não, dependendo do agente pesquisado e são mais frequentemente utilizados nos surtos de doenças. Os exames indiretos são caracterizados basicamente por diferentes tipos de testes sorológicos, que detectam resposta imune do animal devido à exposição do hospedeiro a um agente infeccioso em sua vida pregressa e não necessariamente representa infecção ativa. São aplicados normalmente nos programas de monitoria, teste e remoção.

Os testes de diagnóstico são avaliados quanto à sua sensibilidade e especificidade. Se um teste é 100% sensível, não existirão falsos negativos (nenhuma amostra verdadeiramente positiva deixará de ser detectada). Já se um teste é 100% específico, não haverá nenhum falso positivo. Todavia, uma vez que não existe uma técnica de diagnóstico que apresente 100% de sensibilidade e 100% de especificidade, o papel do veterinário é fundamental na correta interpretação dos resultados.

A seguir, são apresentados os testes utilizados com maior frequência para o diagnóstico de doenças ou vigilância de patógenos suínos.

- **Análise histopatológica** : O princípio dessa técnica está na observação de lesões microscópicas nos tecidos. Não é uma análise comumente realizada em monitoramentos sanitários, por exigir a eutanásia de animais para avaliação de tecidos. A exceção seria em monitoramentos utilizando animais sentinelas para verificar a ausência de transmissão de um determinado patógeno em uma população. Muitas vezes, o exame histopatológico não é confirmatório, porém direciona para os possíveis processos patológicos envolvidos: causa viral, bacteriana, parasitária, deficiência nutricional ou tóxica, orientando a realização de outros exames.

Para análise, colhem-se os tecidos nos quais os agentes suspeitos causam lesões, colocando-os diretamente e imediatamente em um fixador de tecidos. O mais utilizado é o formalina tamponada a 10%.

- **Imuno-histoquímica (IHQ)**: A imuno-histoquímica é um método de detecção do agente causador da doença no tecido, permitindo verificar sua presença, associada às lesões histológicas.

Para essa análise, são utilizadas as mesmas amostras enviadas ao laboratório para exame histopatológico. São usados anticorpos específicos e o teste identifica antígenos em tecidos fixados em formol e incluídos em parafina, através de uma reação antígeno/anticorpo. Não é indicado para monitoramentos, apenas para análise de animais apresentando lesões e sinais clínicos.

Na suinocultura, é mais utilizada para agentes infecciosos de difícil isolamento, como PCV2, *Lawsonia intracellularis*, *Brachyspira* sp. e *Mycoplasma hyopneumoniae*.

- **Isolamento bacteriano**: É uma técnica padrão-ouro para muitos agentes infecciosos bacterianos, principalmente pelo fato de permitir uma tipificação subsequente, podendo ser utilizada rotineiramente para bactérias aeróbicas ou aeróbicas facultativas.

A análise consiste no isolamento e identificação de agentes infecciosos viáveis envolvidos no processo patológico. O isolamento de bactérias permite uma caracterização específica do microrganismo através de testes bioquímicos, morfologia, coloração de Gram e realização de exames de sensibilidade antimicrobiana, como teste de disco-difusão em ágar ou determinação da concentração inibitória mínima (CIM), para direcionar o tratamento a campo e, eventualmente, para preparação de vacinas autógenas.

Os animais de escolha para colheita de amostras são aqueles que estejam na fase aguda da doença e que não estejam recebendo tratamento antimicrobiano. Deve-se colher os tecidos sempre dando preferência aos locais onde existirem lesões macroscópicas e acondicioná-los diretamente e imediatamente em recipiente estéril (saco plástico) sob refrigeração. Alças intestinais devem ser amarradas nas extremidades. Em casos com presença de líquido alterado (turvo e/ou com fibrina) nas cavidades (exsudatos de pleura, pericárdio, articulações, líquido cefalorraquidiano – em caso de sintoma nervoso), colher o líquido com o auxílio de seringa e agulha estéreis ou suabes. O tempo entre colheita e processamento da amostra não deve ultrapassar 48 horas.

Na **Tabela 2** são apresentadas informações relacionadas ao isolamento bacteriano quanto ao tipo de amostra, tipo de meio para crescimento, interpretação e testes adicionais necessários.

↓ **Tabela 2** - Diretrizes para interpretação de resultados positivos e negativos de isolamento bacteriano.

Patógeno	Amostra	Teste	Resultado	Interpretação	Testes adicionais
Bactéria	- Tecido	Cultura em meio líquido ou sólido	Positivo	Bactéria isolada a partir da amostra	Caracterização em espécie e subespécie; - Suscetibilidade antimicrobiana
	- Líquidos (cérebro-espinhal, torácico, peritoneal e sinovial) - Sangue - Urina - Fezes		Negativo	Bactéria não isolada, devido a: - Tratamento antimicrobiano prévio à coleta; - Coleta, envio das amostras e/ou processamento incorretos; - Crescimento exacerbado de microrganismos comensais; - Isolamento de outras bactérias com crescimento mais rápido; - Etiologia não bacteriana.	Submissão das amostras para PCR, Imuno-histoquímica e/ou histopatologia.

Fonte: Adaptado de Christopher-Hennings et al., (2019).

→ **Teste de susceptibilidade antimicrobiana** : Após determinar a importância clínica do microrganismo isolado através dos métodos de isolamento, o teste de susceptibilidade antimicrobiana é recomendado para auxiliar na escolha dos tratamentos.

Os testes disponíveis e padrões a serem seguidos devem ser de acordo com as diretrizes padronizadas a nível global, como as estabelecidas no CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*). Neste documento, encontram-se as recomendações para as análises, incluindo os diferentes meios de cultura, condições de incubação e uma lista de princípios ativos antimicrobianos por espécie animal que podem ser considerados para testagem. Também incluem-se diretrizes de interpretação de resultados, com pontos de corte e susceptibilidade dos microrganismos a diferentes drogas. Na medicina veterinária, dois testes são utilizados com maior frequência: teste de disco-difusão em ágar e diluição em caldo.

A disco-difusão em ágar, também conhecido como método Kirby-Bauer, é um método qualitativo, em que uma suspensão de cultura bacteriana pura é semeada na superfície do ágar nutriente e, em seguida, discos de papel impregnados com antimicrobianos são aplicados em cima dele. As placas são incubadas por determinados períodos, e um

diâmetro da zona de inibição (ou seja, falta de crescimento bacteriano em torno dos discos) é medido em seguida. Esse método é altamente flexível, pois qualquer princípio ativo pode ser facilmente incluído e/ou omitido do teste. Porém, não é adequado para testar todos os tipos de bactérias, pois algumas classes exigem meios mais específicos para crescimento. É principalmente utilizado para testar bactérias aeróbicas de crescimento rápido (por exemplo, *E. coli*, *Salmonella*, *P. aeruginosa*, etc.) e algumas bactérias aeróbicas fastidiosas (por exemplo, *A. pleuropneumoniae*).

A diluição em caldo é um teste quantitativo e os resultados são expressos pela concentração inibitória mínima (MIC ou CIM). A análise é realizada através da incubação da suspensão bacteriana em uma placa contendo vários poços com diferentes microdiluições de antimicrobianos. A presença de crescimento bacteriano (turbidez do meio) indica que a bactéria é resistente a essa concentração de droga específica, enquanto a ausência de crescimento bacteriano indica suscetibilidade. A menor concentração de droga que inibirá o crescimento bacteriano é chamada de MIC e é expressa em µg/mL. Ou seja, essa concentração seria a necessária para atingir o local da infecção durante o curso do tratamento e inibir o crescimento bacteriano.

- **Diagnóstico molecular, PCR, RT-PCR e qPCR:** Técnicas baseadas na análise do ácido nucléico facilitaram e dinamizaram o diagnóstico das afecções, tanto no diagnóstico ante mortem quanto no post mortem. Tais técnicas permitem apenas a identificação do material genético (DNA ou RNA) na amostra pesquisada e não a sua viabilidade. São importantes para detecção de microrganismos de difícil crescimento *in vitro* (por exemplo, vírus, micoplasmas, espiroquetas e bactérias intracelulares com crescimento *in vitro* extremamente difícil (como *Lawsonia intracellularis*). No caso de bactérias, pode-se ainda detectar genes específicos, como genes de resistência ou relacionados com a patogenicidade.

As técnicas moleculares podem ser utilizadas para diagnóstico de problemas clínicos quando associadas com outros exames, como a histopatologia, ou para identificação de portadores, para monitoramento de animais em quarentena, estudos de dinâmica da infecção em rebanhos e doenças exóticas, entre outros. Mais recentemente, a qPCR permite determinar a quantificação do agente nos tecidos testados pela determinação da Cq (*Cycle of quantification*). Isso permite determinar a quantidade relativa do DNA ou RNA das amostras, após ser corrigido pelos Cq dos genes-controle endógenos e de amostras-controle.

A detecção do material genético (DNA ou RNA) específico de um agente etiológico (bactéria, fungo, vírus ou protozoário) é realizada através do processamento de diferentes tipos de amostras, como tecidos, fluidos, excretas ou amostras ambientais.

Definições:

- **PCR:** Reação em Cadeia pela Polimerase (objetivo: detectar DNA);
- **RT-PCR:** Reação de transcriptase reversa, seguida de uma reação de PCR (objetivo: detectar RNA);

- **qPCR:** Reação em Cadeia pela Polimerase em Tempo Real (objetivo: detectar e/ou quantificar DNA em tempo real);
 - **RT-qPCR:** Reação de transcriptase reversa, seguida de uma reação de PCR em Tempo Real (objetivo: detectar e/ou quantificar RNA em tempo real);
 - **Multiplex PCR:** Detecção de mais de um alvo na mesma reação. Pode ser utilizado para detectar, ao mesmo tempo, mais de um agente, diferentes sorotipos ou diferentes fatores de virulência, por exemplo.
- **Teste sorológico :** Diversos testes sorológicos são utilizados rotineiramente no monitoramento da saúde do rebanho e no diagnóstico de doenças. A técnica é particularmente útil para análises rápidas e em caso de alto volume de amostras, e muitos kits de ensaios imunoenzimáticos (Elisa) estão disponíveis comercialmente para agentes associados às principais síndromes de doenças em suínos.

As variações dessas técnicas podem ser utilizadas para a detecção de anticorpos contra um determinado patógeno (anticorpo Elisa) ou para a detecção do patógeno (antígeno Elisa). A sensibilidade e a especificidade diagnóstica dos testes Elisa são altamente dependentes da seleção e da qualidade dos reagentes usados no ensaio e do propósito pretendido.

Um ensaio altamente sensível pode ser mais desejável ao monitorar uma doença notificável de baixa prevalência, e um ensaio altamente específico pode ser mais desejável como um teste confirmatório. Quando empregado para a detecção de anticorpos contra um patógeno específico, os testes ELISA mais comuns são os ensaios indireto e competitivo ou de bloqueio.

Deve-se ter cautela ao interpretar testes sorológicos em doenças endêmicas, bem como em doenças para as quais são usadas vacinas e estas não são Diva, ou seja, não há como diferenciar anticorpos oriundos de vacinação ou de infecção.

7.2.10 Monitorias sanitárias

As monitorias sanitárias podem ser utilizadas para obtenção de informações quanto ao status sanitário do plantel, com objetivo de diagnóstico, avaliação de medidas de controle e de programas de vacinação, certificação de granjas livres para algumas doenças (Granja de Reprodutores Suídeos Certificada - GRSC), dentre outras.

Podemos classificar as monitorias sanitárias em monitoramento clínico, patológico, laboratorial e de abate, que serão apresentados resumidamente a seguir.

Para obter uma informação significativa confiável é necessário definir o número de amostras a serem coletadas. A **Tabela 3** pode ser utilizada para determinar o tamanho da amostragem de acordo com os percentuais de prevalência e nível de confiança desejável.

↓ **Tabela 3** - Modelo para determinação do número amostral a partir da prevalência estimada, nível de confiança e tamanho do rebanho.

Tamanho do rebanho	Prevalência estimada (%)																	
	1			5			10			25			50			75		
	Níveis de confiança(%)																	
	90	95	99	90	95	99	90	95	99	90	95	99	90	95	99	90	95	99
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	6	7	8	3	4	5	2	3	4
20	20	20	20	19	20	20	14	16	18	7	9	11	4	5	6	2	3	4
30	30	30	30	24	26	29	16	19	23	8	9	13	4	5	7	2	3	4
40	40	40	40	28	31	36	17	21	27	8	10	14	4	5	7	2	3	4
50	50	50	50	30	35	42	18	22	29	8	10	14	4	5	7	2	3	4
60	59	60	60	32	38	47	19	23	31	8	10	15	4	5	7	2	3	4
70	68	70	70	34	40	51	19	24	33	8	10	15	4	5	7	2	3	4
80	76	79	80	35	42	54	20	24	34	8	10	15	4	5	7	2	3	4
90	84	87	90	36	43	57	20	25	35	8	10	15	4	5	7	2	3	4
100	91	96	100	37	45	59	20	25	36	8	10	15	4	5	7	2	3	4
150	118	130	143	39	49	68	21	26	38	8	11	16	4	5	7	2	3	4
200	137	155	180	41	51	73	21	27	40	8	11	16	4	5	7	2	3	4
250	151	175	210	42	53	76	21	27	41	8	11	16	4	5	7	2	3	4
300	161	189	235	42	54	78	22	28	41	8	11	16	4	5	7	2	3	4
400	175	211	273	43	55	81	22	28	42	8	11	16	4	5	7	2	3	4
700	196	243	336	44	57	85	22	28	43	9	11	16	4	5	7	2	3	4
1000	205	258	368	44	57	86	22	28	43	9	11	16	4	5	7	2	3	4
Infinito	229	298	458	45	59	90	22	28	44	9	11	17	4	5	7	2	3	4

Fonte: Adaptado de Cannon R.M. & Roe R.T., (1982).

I. Monitoramento clínico

Esta monitoria consiste no exame clínico dos animais tendo como foco o rebanho como um todo, podendo em alguns casos ser direcionada também a um indivíduo específico. A desvantagem desse tipo de avaliação é a subjetividade, porque são analisados elementos de difícil medição, assim, recomenda-se que, para efeitos comparativos no tempo, sempre a mesma pessoa realize as observações. Entre as enfermidades que podem afetar a produção de suínos, a ocorrência de problemas entéricos e respiratórios são os mais frequentes e podem ser monitorados clinicamente de acordo com:

→ Escore de consistência das fezes:

Muitas vezes essa característica pode ser usada para apoiar o diagnóstico de enfermidades, como no caso da colibacilose neonatal e da cistoisporose, que se caracterizam por diarreias com consistência líquida e cremosa, respectivamente. O escore de consistência das fezes pode

ser classificado em: 1 = normais; 2 = pastosas; e 3 = líquidas (fezes diarreicas). O lote é considerado com diarreia quando pelo menos 20% dos animais apresentarem esse sintoma, podendo-se classificar a severidade em: lote sem diarreia – nenhum dia/semana com diarreia; lote com pouca diarreia – um a três dias por semana com diarreia; e lote com bastante diarreia – quatro ou mais dias com diarreia.

→ **Contagens de tosse e espirro:**

Constitui uma ferramenta importante na monitoria de ocorrência de pneumonias e de rinite atrófica, é de fácil aplicação e sem custos para os produtores. Frequentemente essa metodologia é aplicada para avaliação de doenças respiratórias crônicas de suínos nas fases de crescimento e terminação.

Um índice é estabelecido para tosse e outro para espirro, em três contagens consecutivas de dois minutos cada, realizadas através da movimentação dos animais seguida da contagem de tosse e/ou espirros. A partir dos resultados obtidos, calcula-se a média das três contagens e determina-se a frequência em percentual de sinais clínicos de acordo com o número de animais presentes no lote avaliado.

A interpretação dos valores obtidos são:

- *Frequência de tosse igual ou maior que 10%: indicativo de um problema significativo de pneumonia;*
- *Frequência de espirro igual ou maior que 15%: indicativo de que está ocorrendo um problema significativo de rinite atrófica progressiva.*

II. Monitoramento patológico

Esse tipo de monitoria é realizado através de necropsias de animais com morte natural e/ou doentes selecionados, para registro de lesões, coleta e envio de material para complementação laboratorial.

Na prática de campo, esse processo de diagnóstico tem grande importância, pois muitas vezes o profissional pode contar apenas com essa ferramenta, juntamente com a anamnese e as monitorias clínicas, para tomada das decisões referentes aos programas de controle a serem utilizados de imediato no plantel (como uma medicação antimicrobiana individual emergencial para animais muito doentes, até a disponibilidade de resultados laboratoriais). O sucesso do programa de monitoria sanitária depende da interação entre os diferentes métodos de monitoria utilizados, conforme o status sanitário do rebanho. É importante salientar que esse tipo de monitoramento não substitui o monitoramento de abate.

III. Monitoramento laboratorial

As técnicas laboratoriais de diagnóstico são diversas, porém, é de grande importância selecionar bem a técnica empregada e interpretar corretamente os resultados obtidos. Não há uma técnica perfeita, para escolha dela devem ser considerados o tipo de amostra, dis-

ponibilidade do teste, custo, rapidez, facilidade de execução, sensibilidade, especificidade, repetitividade e reprodutibilidade.

Os testes podem ser diretos, como a identificação e caracterização do agente através do isolamento bacteriano e/ou viral e PCR, muito úteis no diagnóstico e acompanhamento do rebanho. Entre os testes indiretos, os mais comuns são os sorológicos, utilizados amplamente para: determinar a distribuição da doença nos vários grupos etários; determinar a prevalência e/ou incidência das doenças; avaliar e definir os programas de vacinação a serem usados; monitorar o status sanitário dos animais em quarentena; e avaliar o progresso ou sucesso de programas de controle ou erradicação;

IV. Monitoramento de abate

A ocorrência de doenças crônicas, de forma endêmica nas criações de suínos, pode reduzir a performance produtiva e aumentar o custo de produção. Tais doenças provocam lesões macroscópicas, em órgãos específicos, que podem ser identificadas e graduadas macroscopicamente no momento do abate dos animais. Essas avaliações devem seguir critérios bem definidos e devem ser realizadas sempre com padronização, de forma a evitar diferenças entre a classificação das lesões nas sucessivas avaliações efetuadas.

Apesar das importantes informações que podem ser obtidas pelo monitoramento de abate, existem algumas desvantagens desta técnica. As lesões que ocorrem, por exemplo, nas fases de creche ou recria podem regredir e não serem observadas ou subestimadas em animais em idade de abate. Há diferentes metodologias estabelecidas para a monitoria de lesões ao abate, iremos abordar as principais utilizadas na suinocultura:

a. Índice para rinite atrófica progressiva: A rinite atrófica progressiva é uma doença de etiologia complexa, multifatorial, de evolução progressiva e crônica, caracterizada por hipotrofia dos cornetos nasais, desvio do septo nasal e deformidade do focinho. O método de avaliação visual dos cornetos é considerado um método eficiente para avaliar e classificar o grau de atrofia dos cornetos e foi proposto inicialmente pelo CNPSA- Embrapa.

Para o exame, realiza-se um corte transversal no focinho na região entre o 1º e o 2º dentes pré-molares. As lesões macroscópicas dos cornetos nasais podem ser classificadas quanto à severidade em quatro graus: grau 0 – cornetos normais; grau 1 – pequeno desvio da normalidade, que geralmente aparece nas conchas inferiores dos cornetos ventrais; grau 2 – atrofia moderada dos cornetos, que deixa espaços perfeitamente visíveis; grau 3 – atrofia grave ou completa dos cornetos, restam apenas cornetos pequenos e deformados, ou com desaparecimento completo, com ou sem desvio lateral do septo nasal médio.

A prevalência obtida pode ser interpretada como uma confirmação do diagnóstico clínico de rinite atrófica. A gravidade do problema na granja é obtida através do cálculo do Índice para

Rinite Atrófica Progressiva (Irap). O cálculo do Iráp é a média ponderada da graduação das lesões nos cornetos nasais, avaliadas pelo método visual, sendo obtido pela seguinte fórmula:

$$IRAP = \frac{(n_0 * 0) + (n_1 * 1) + (n_2 * 2) + (n_3 * 3)}{N}$$

n - número de animais em cada categoria de lesão

N - Número total de animais observados

Os resultados do cálculo do Iráp podem ser interpretados conforme a **Tabela 4**.

↓ **Tabela 4** - Interpretação dos valores obtidos no cálculo do Índice para rinite atrófica progressiva.

Irap	Interpretação
0	Rebanhos livres de rinite atrófica progressiva
até 0,50	Rebanhos onde a doença está presente, porém não constitui uma ameaça. Fica evidenciado que existem fatores de risco e, caso não corrigidos, a rinite atrófica pode evoluir e o índice atingir valores maiores.
de 0,51 a 0,84	Limiar da faixa de risco. A definição do risco desses rebanhos deve ser complementada com base na avaliação clínica e na performance.
acima de 0,84	Caracteriza rebanhos onde a doença é um problema, tanto maior quanto mais elevado for índice.

Fonte: Adaptado de Brito et al. (1993).

b. Índice para pneumonia : Entre as técnicas que podem ser usadas para determinar a prevalência de pneumonias e extensão da área pulmonar afetada, o Índice para Pneumonia (IPP) tem sido usado na grande maioria das avaliações do Brasil e foi proposto pelo CNPSA- Embra-pa. É utilizado no frigorífico, através do exame de cada lobo pulmonar e com seu uso pode-se fazer uma classificação de forma rápida e padronizada. Para tal, orienta-se que seja utilizada a divisão dos lobos pulmonares de forma que cada parte dessa divisão corresponda a um quarto do tamanho do lobo. Dessa forma, o médico veterinário poderá avaliar a extensão afetada de cada um dos lobos e graduá-los da seguinte forma: 0 pontos – sem hepatização; 1 ponto – 1% a

25% de hepatização em cada lobo pulmonar; 2 pontos – 26% a 50% de hepatização; 3 pontos – 51% a 75% de hepatização; e 4 pontos – 76% a 100% de hepatização.

Após realizar o cálculo do volume de hepatização pulmonar, para calcular o IPP distribuem-se os animais examinados nas diferentes categorias de percentuais de volume pulmonar afetado, conforme classificação da **Tabela 5**.

↓ **Tabela 5** - Pontuação relativa às categorias de volume de hepatização pulmonar.

Categorias	Percentual de volume de hepatização
0	0
1	0,1 a 11
2	11,1 a 21
3	21,1 a 31
4	31,1 a 41
5	41,1 a 51
6	51,1 a 100

Fonte: Embrapa (1991).

O IPP é obtido através do índice total dividido pelo número de animais examinados e deve ser interpretado conforme a **Tabela 6**.

↓ **Tabela 6** - Interpretação dos valores obtidos no cálculo do índice para pneumonia (IPP).

IPP	Interpretação
até 0,55	Rebanhos livres de pneumonia.
de 0,56 a 0,89	Rebanhos onde a pneumonia está presente, porém, não constitui uma ameaça.
de 0,90 acima	Fica evidenciado que existem fatores de risco e, caso não corrigidos, a pneumonia pode evoluir e o índice atingir valores maiores.
	Representa situação ruim, com ocorrência grave de pneumonia, tanto maior quanto mais elevado for o índice.

Fonte: Adaptado de Embrapa (2000).

Por ocasião do exame no abate, outras monitorias, tais como avaliação do estômago, prevalências de manchas leitosas no fígado e de exame de pele, buscando lesões de sarna sarcóptica, podem ser realizadas.

7.2.11 Diagnóstico diferencial

Na área da saúde humana e animal, o diagnóstico diferencial é um método usado para apoiar a análise das informações obtidas pelo histórico, exames clínicos e laboratoriais, a fim de se alcançar um diagnóstico correto. Envolve a distinção de uma doença ou condição específica de outras que apresentam características clínicas ou patológicas semelhantes. Tem como objetivo direcionar a necessidade de testes para o diagnóstico final.

A idade aproximada em que certas causas de diarreia e problemas respiratórios são mais comuns são apresentadas nas **Tabela 7** e **8**, respectivamente. As idades aproximadas são fornecidas apenas como orientação para ajudar a enfatizar certas causas com base na idade dos animais e não implica que a causa seja restrita apenas a essa faixa etária. Na **Tabela 9** são apresentadas as principais causas de sinais neurológicos em suínos.

↓ **Tabela 7** - Idade aproximada em que certas causas de diarreia em suínos são mais comuns.

1-2 d	3-4 d	5-6 d	1 s	2 s	3 s	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m	Adultos
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostridium difficile</i> • <i>Clostridium perfringens</i> tipo A • <i>Clostridium perfringens</i> tipo C • <i>Enterococcus</i> spp. • <i>Escherichia coli</i> • Vírus da síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos (PRRS) • Rotavirus • Teschovirus 												
					<ul style="list-style-type: none"> • Vírus da peste suína africana • Vírus da peste suína clássica • <i>Campylobacter</i> spp. • Febre alta (qualquer condição causando febre) • Deltacoronavírus suíno • Vírus da diarreia epidêmica suína (PED) • Vírus da gastroenterite transmissível (TGE) • <i>Toxoplasma gondii</i> 							
			<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemia • <i>Cryptosporidium</i> spp. • <i>Strongyloides</i> spp. • <i>Eimeria</i> spp. • <i>Cystoisospora suis</i> 									
								<ul style="list-style-type: none"> • <i>Salmonella</i> spp. • <i>Brachyspira pilosicoli</i> • <i>Yersinia</i> spp. 				
									<ul style="list-style-type: none"> • Aflatoxina • <i>Ascaris suum</i> • <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> • <i>Entamoeba</i> spp. • <i>Lawsonia intracellularis</i> • <i>Circovirus</i> suíno tipo 2 • Intoxicação por sal • Deficiência de selênio • <i>Trichuris suis</i> • Toxina T2 • Intoxicação por vitamina D • Deficiência de vitamina E • Vomitoxina • Qualidade da água 			

Fonte: Adaptado de Ramirez, (2019).

d= dia
s= semana
m= mês

↓ **Tabela 8** - Idade aproximada em que certas causas de pneumonia, dificuldade respiratória ou tosse em suínos são mais comuns.

< 1 s	1-4 s	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m	Adultos
<ul style="list-style-type: none"> • Citomegalovírus suíno • Intoxicação por monóxido de carbono 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenovírus 	<ul style="list-style-type: none"> • Vírus da síndrome reprodutiva e respiratória suína (PRRS) • <i>Enterococcus spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bordetella bronchiseptica</i> • <i>Coronavirus respiratório suíno</i> • <i>Clostridium tetani</i> • <i>Arcanobacterium pyogenes</i> • <i>Chlamydia suis</i> • Intoxicação por nitrito • Intoxicação por metano • Vírus da raiva • <i>Toxoplasma gondii</i> • <i>Strongyloides ransomi</i> • Peste suína africana • Peste suína clássica 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pasteurella multocida</i> • <i>Glaesserella parasuis</i> • <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> • <i>Actinobacillus suis</i> • <i>Streptococcus spp.</i> • Vírus da influenza 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Salmonella choleraesuis.</i> • <i>Clostridium botulinum</i> • <i>Ascaris suum</i> • <i>Metastrongylus spp</i> • Deficiência de vitamina A • Intoxicação de vitamina D • Intoxicação por organofosforados 	<ul style="list-style-type: none"> • Fumonisinias 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Circovirus suíno tipo 2</i> • <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> • <i>Mycobacterium spp.</i> • <i>Mycoplasma suis</i> • <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> 	

Fonte: Adaptado de Ramirez, (2019).

d= dia
s= semana
m= mês

↓ **Tabela 9** - Causas de sinais neurológicos em suínos.

Causas de sinais neurológicos em suínos.

Geral ou congênita	<p>Lesão cerebral ou medular Malformações congênitas Tremores congênitos Hipoglicemia Hipoxia/anoxia Infecção do ouvido médio</p>
Bacteriana ou protozoária	<p><i>Actinobacillus suis</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Escherichia coli</i> (geralmente 1–2 semanas após o desmame) <i>Glaesserella parasuis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus suis</i> <i>Toxoplasma gondii</i> Outras meningites bacterianas</p>
Deficiências ou intoxicações	<p>Intoxicação de sal de amônia Intoxicação de ácido arsânico Intoxicação de arsênio Deficiência de cálcio Intoxicação de carbamato Intoxicação de dióxido de carbono Intoxicação de monóxido de carbono Intoxicação de hidrocarbonetos clorados Deficiência de cobre Intoxicação de ferro Intoxicação de chumbo Deficiência ou intoxicação de magnésio Intoxicação de mercúrio Intoxicação de nitrato/nitrito Intoxicação de nitrofurano Intoxicação por organofosforados Deficiência de ácido pantotênico Intoxicação de pentaclorofenol Deficiência de fósforo Deficiência de cloreto de sódio Intoxicação de estricnina Intoxicação de estreptomina Deficiência de vitamina A Deficiência de vitamina B6 Deficiência de vitamina D Privação de água (envenenamento por sal)</p>
Virais	<p>Peste suína africana Peste suína clássica Vírus da encefalomielite hemaglutinante Vírus da encefalite japonesa Vírus Nipah Adenovírus suíno Astrovírus suíno tipo 3 Citomegalovírus suíno Enterovírus suíno Sapelovírus suíno Teschovírus suíno Vírus da pseudo-raiva Vírus da raiva</p>

Fonte: Adaptado de Ramirez, (2019).

7.2.12 Tomada de decisão baseada nas informações obtidas

A interpretação dos resultados obtidos através das análises laboratoriais é de grande importância para a definição das ações necessárias e que sejam eficientes. Uma vez que a detecção da presença desses agentes ou a exposição a eles não indica necessariamente que eles sejam o agente etiológico da doença clínica específica em questão. Portanto, um diagnóstico preciso de cada caso em análise depende da avaliação em conjunto de diferentes variáveis, incluindo a história do rebanho, sinais clínicos, lesões macroscópicas/microscópicas e resultados dos testes diagnósticos.

Muitas das frustrações e desafios com a interpretação do teste diagnóstico ocorrem devido ao fato de os plantéis terem diversas doenças endêmicas; dessa forma, pode ser difícil avaliar a relevância clínica de um patógeno detectado. Portanto, é importante saber qual o status sanitário do rebanho, ou seja, quais são as doenças endêmicas e as que podem ter contaminado o plantel e serem as responsáveis pelos problemas presentes.

7.3 Considerações finais

As doenças que afetam suínos levam a perdas econômicas significativas e muitas possuem impacto desconhecido na produção, principalmente quando consideramos doenças com potencial zoonótico e também com relação ao uso irracional de antimicrobianos.

É importante realçar a necessidade de uma correta identificação e dimensionamento das doenças nos rebanhos suínos e uma adequada análise e interpretação dos resultados laboratoriais obtidos. Essas ações quando tomadas de forma correta auxiliam a tomada de decisão de tratamento, profilaxia e de programas de vacinação, bem como o controle dos problemas sanitários na agroindústria.

Nesse cenário, a produção de suínos deve atuar de forma integrada, na qual veterinários e pesquisadores de suínos, em conjunto com produtores, consumidores e partes interessadas, devem unir esforços para atuar em soluções rápidas, lógicas e práticas em prol da saúde única.

7.4 Referências bibliográficas

BARCELLOS, D.et al. Coleta e remessa de materiais para exames laboratoriais. In: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D.E.S.N. (Eds). **Doenças dos suínos**. 2. ed. Goiânia: Cãnone Editorial, 2012. p. 76-97.

BARCELLOS, D.E.S.N.et al. **Uso de perfis sorológicos e bacteriológicos em suinocultura**. Acta Scientiae Veterinariae, 37(supl 1): s117-s118, 2009.

BRITO, J.R.F.et al. **Formulação de um índice para classificação e acompanhamento de rebanhos suínos com rinite atrófica**. Pesquisa Agropecuária Brasileira. 28: 533-537, 1993.

DEWEY, C.E.; STRAW, B.E.. Herd examination. In: STRAW, B.E. et al. (Eds). **Diseases of Swine**, 9th ed. Blackwell Publishing, pp. 3-14, 2006.

CLSI. **Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals**, 3rd ed. CLSI supplement VET01S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA - CFMV. **Resolução Nº 1000, de 11 de maio de 2012**. Conselho Federal de Medicina Veterinária - CFMV, p. 1-9, 2012.

COUNCIL DIRECTIVE 1099/2009. Council **Regulation Nº 1099/2009 on the protection of animals at the time of killing**. Official Journal of the European Union, L303, p. 1-30, 2009.

CHRISTOPHER-HANNINGS, J.; et al. **Diagnostic Tests, Test Performance, and Considerations for Interpretation** In: ZIMMERMAN, J.J. et al. (Eds). Diseases of Swine. 11th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; p.75-97, 2019.

DIAGSUI EMBRAPA /MORÉS, M.A.Z.et al;. **Diagnóstico laboratorial na clínica de suínos**. Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2016.

EMBRAPA SUÍNOS E AVES. **Classificação macroscópica dos graus de atrófica dos cornetos na rinite atrófica dos suínos**. Concórdia, Brasil. (Comunicado Técnico Série, 93), 1985. 3 p.

EMBRAPA SUÍNOS E AVES. **Utilização da contagem de tosse e espirro como indicadores da ocorrência e severidade de pneumonias e rinite atrófica**, respectivamente. Concórdia, Brasil. (Comunicado Técnico Série, 242), 1999. 4 p.

EMBRAPA SUÍNOS E AVES. **Descrição de um modelo para avaliação e quantificação de lesões pulmonares de suínos e formulação de um índice para classificação dos rebanhos**. Concórdia, Brasil. (Documento, 23). 12p.

EMBRAPA SUÍNOS E AVES. **Fatores de risco associados à rinite atrófica progressiva e pneumonias crônicas nas fases de crescimento e terminação.** Concórdia, Brasil. (Comunicado Técnico Série, 267), 2000. 4 p.

LIPPKE, R.T. et al. **Monitoria sanitária em suinocultura.** Acta Scientiae Veterinariae, 37(1): 133-146, 2009.

RAMIREZ, A. **Differential Diagnosis of Diseases.** In: ZIMMERMAN, J.J. et al. (Eds). Diseases of Swine. 11th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell, 2019, p. 59-74

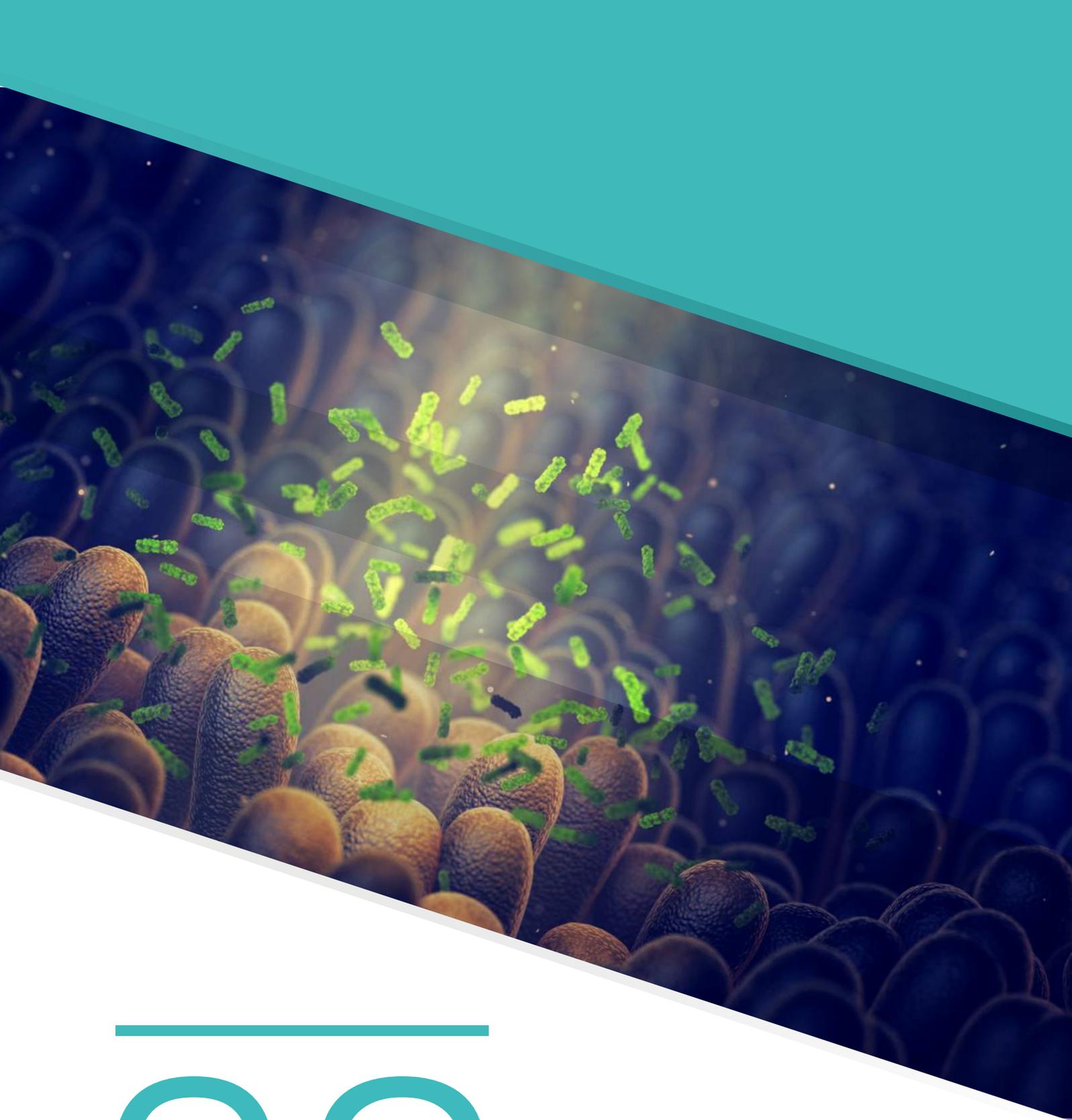
KARRIKER, L.A. Herd evaluation. In: ZIMMERMAN, J. J. et al. (Eds). **Diseases of Swine.** 11th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell, 2019, p. 3-16.

RECH, R.R.; SILVA, M.C.; SILVA, V.S. **Manual de necropsia para suídeos.** Brasília, DF: Embrapa, 2014. 114 p.

REIS, A.T.; REIS, R. Monitoramento patológico. In: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D.E.S.N. **Doenças dos suínos.** Goiânia: Cãnone, 2012, p.893-894.

RIVERA. E.B.; SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. **Eutanásia em sistemas de criação em suínos.** In: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D.E.S.N. Doenças dos suínos. Goiânia: Cãnone, 2012. p. 69-75.

THOMSON, R.G. **Processamento e manuseio de tecidos para exame.** In: Patologia geral veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983.



08

Eubióticos na produção de suínos



Autores: **ZOTTI, E.*; ALBERTON, G.; ORNAGHI, M.; CANTARELLI, V.**

Contato: everson.zotti@gmail.com

8.1 Introdução

Quando a suinocultura se tornou intensiva, o adensamento dos animais em baias onde existe acúmulo de fezes, urina e gases, trouxe como consequência o aumento das perdas desencadeadas pelo maior estímulo inflamatório. Para controlar essas perdas, o emprego de antibióticos promotores de crescimento (APCs) foi incorporado ao sistema produtivo e, há mais de 50 anos, vem permitindo que, mesmo em ambientes inadequados, sejam produzidos animais com excelente desempenho zootécnico. Com o passar do tempo, o uso de antibióticos em doses terapêuticas e em protocolos profiláticos se tornou necessário, pois a utilização isolada dos APCs não era mais suficiente para controlar as infecções.

Durante muitas décadas vigorou a hipótese de que a melhoria nos índices zootécnicos proporcionados pelos APCs se dava pelo controle de agentes patogênicos no intestino e pela diminuição da competição por nutrientes. Entretanto, estudos mais recentes demonstraram que os APCs agem como “permitidores” de crescimento e não como promotores; ou seja, eles agem como anti-inflamatórios e, assim, os gastos evitados com a inflamação se revertem em ganhos zootécnicos.

Com o crescente banimento do uso dos APCs e a pressão para a redução do uso de antimicrobianos de forma preventiva, a suinocultura irá passar por uma fase de adaptação muito desafiadora, pois as condições de criação atual favorecem o desequilíbrio da microbiota, o que se reverterá em processos inflamatórios mais frequentes.

Deste modo, torna-se necessário o uso de ferramentas que possam melhorar o equilíbrio da microbiota, pois esta tem papel primordial na regulação do sistema imunológico e do metabolismo. Nesse sentido, o uso de aditivos que promovam a eubiose, contribui para que os leitões possam ser colonizados com a microbiota de suas mães e do ambiente, sem que os agentes patogênicos causem a doença. Essa abordagem trata os patógenos facultativos de microbiota como agentes normais, que protegem o hospedeiro de infecções futuras mais patogênicas. Porém, para que isso seja possível, os animais precisam estar adequadamente preparados para esse desafio, evitando que o gatilho da doença seja ativado.

Embora o conceito de eubiose seja bastante simples e biologicamente compreensível, ele apresenta dificuldade de ser aplicado em rebanhos comerciais, pois muitos fatores contribuem para que a formação da microbiota seja inadequada e que os gatilhos da doença sejam ativados. Dentre tantos fatores de risco, destacam-se a superlotação, o uso profilático de antibióticos nas porcas e nos leitões na maternidade, o manejo incorreto da ingestão de colostro, o acúmulo de fezes e urina nas baias e gaiolas de criação, e o consumo de micotoxinas na ração. Em cenários como esse, os agentes patogênicos de microbiota são ativados e desencadeiam doenças que geram muitas perdas, como, por exemplo: doença de *Glasser*, broncopneumonia, artrite, meningoencefalite, diarreia, entre outras.

Para quebrar o ciclo vicioso em que a profilaxia das enfermidades se dá pelo uso preventivo de antimicrobianos, torna-se necessário demonstrar para o setor produtivo que os agentes, que ora são considerados grandes vilões do sistema produtivo, estão também colonizando os animais saudáveis; ou seja, a presença desses microrganismos nos suínos é biologicamente esperado e não determina necessariamente a doença, que é o resultado da combinação de uma série de fatores de risco. Por isso, é necessário demonstrar que o convívio pacífico dos animais com suas microbiotas depende do uso associado de boas práticas de produção e de aditivos funcionais que auxiliam nessa tarefa, pois pelo fato de os animais estarem fora de seus ambientes naturais, o risco de enfermidade é muito maior. Os aditivos funcionais são todos aqueles ingredientes com pouco ou nenhum potencial nutricional, mas que incorporados na dieta dos animais podem melhorar a saúde e o desempenho dos mesmos. Essa melhora se deve pela regulação da resposta imunológica, pela melhoria da integridade das mucosas e pela promoção do equilíbrio da microbiota.

Os eubióticos compreendem uma série de compostos ativos com capacidade de promover a saúde dos animais e do homem. Embora o termo eubiose possa ser aplicado para o equilíbrio de todo o organismo, ele é usualmente empregado para definir o equilíbrio da microbiota. Existem vários tipos de eubióticos e cada um deles apresenta mecanismos de ação diferentes, mas geralmente eles atuam ou no hospedeiro, promovendo melhor resistência às enfermidades, ou na microbiota, controlando bactérias patogênicas e promovendo a eubiose.

A saúde dos animais em um ambiente de confinamento, como é o caso dos suínos, resulta do equilíbrio entre a capacidade imunológica e a carga de desafio a que os animais estão expostos, quer seja o desafio microbiológico, físico, químico ou psicológico. Esses desafios, quando suplantam a resistência do animal, provocam a inflamação e a doença. Portanto, a eficácia do eubiótico está condicionada à sua capacidade de interferir nessa relação resistência *versus* desafio. Nesse sentido, é importante considerar que a resistência imunológica dos animais é um processo de construção de médio e longo prazo, que se inicia na vida intrauterina, sofre grande influência da fase de maternidade e se mantém em constante adaptação ao meio em que o animal vive. Assim, os melhores resultados com os eubióticos poderão ser observados em rebanhos com uso estratégico dessas ferramentas nas várias fases de produção.

Como não existe uma única forma ou tecnologia para melhora da saúde e performance para substituição dos antibióticos, o objetivo deste capítulo é apresentar conceitos e usos de produtos já

disponíveis e em desenvolvimento para o mercado de saúde animal. Serão descritos na sequência, de forma objetiva e prática, as principais tecnologias disponíveis para esse fim.

8.2 Posbióticos

O termo posbiótico tem sido utilizado mais frequentemente a partir dos anos 2000, sendo esse uso muito recente quando comparado com o de prebiótico e probiótico, conceitos que estão bem estabelecidos já há muitas décadas. O posbiótico é considerado por muitos autores como um produto que está um passo a frente do pré e probiótico, pois, enquanto o prebiótico fornece substrato para a microbiota, e o probiótico fornece microrganismos integrantes da microbiota, o pósbiotico traz os compostos ativos que são produzidos pela microbiota em equilíbrio, como os ácidos graxos de cadeia curta, peptídeos, bacteriocinas, além dos fragmentos bacterianos que atuam na modulação da resposta imunológica. Assim sendo, o posbiótico, ao contrário do pré e do probiótico, não depende do sucesso no restabelecimento da eubiose para ser efetivo, pois ele já é o elemento resultante da eubiose e, dessa forma, gera a informação necessária para que haja o restabelecimento da mesma, com supressão de crescimento de agentes patogênicos e proliferação de agentes benéficos.

O posbiótico é um produto de fermentação com bactérias (ex.: *Lactobacillus acidophilus*) ou levedura (ex.: *Saccharomyces cerevisiae*) em um processo controlado, cuja finalidade é a obtenção de compostos biológicos desejados. Ao final desse processo, os microrganismos usados na fermentação são inativados, restando no produto os fragmentos celulares e os compostos gerados na fermentação. Isto diferencia os posbióticos dos paraprobióticos ou *ghost probiotic*, que fornecem apenas os microrganismos inativos, enquanto o posbiótico oferece também os compostos produzidos na fermentação. Os ingredientes funcionais dos posbióticos conseguem mimetizar e otimizar os efeitos dos probióticos, sem a necessidade de administração dos organismos vivos, o que lhe confere uma série de vantagens, como, por exemplo, o maior prazo de validade do produto e a possibilidade de uso mesmo em dietas com altas concentrações de antimicrobianos. Nesse sentido, os posbióticos se diferenciam de outros aditivos, pois sua grande gama de compostos ativos permite ações no hospedeiro e nos microrganismos que habitam o corpo do animal, principalmente nas mucosas do trato gastrointestinal. Esses efeitos benéficos dos posbióticos tem sido relatado há muitos anos na medicina de pessoas e, mais recentemente, de animais.

a. Os componentes dos posbióticos

Dentre os metabólitos resultantes do processo de fermentação, os posbióticos se destacam por fornecer: ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), proteínas, metabólitos microbianos, vitaminas, carboidratos, fragmentos celulares e outros componentes ativos produzidos na matriz fermentada, que serão discutidos na sequência.

I. Ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)

Os AGCC constituem um grupo de moléculas que contem de um a sete átomos de carbono, originadas principalmente da fermentação de polissacarídeos de origem vegetal pela

microbiota do intestino, e em processos de fermentação industrial. Os AGCC, como o acético, propiônico e o butírico são os predominantes e já bem reconhecidos pelas suas ações benéficas no hospedeiro. Eles formam seus respectivos sais de ácido graxo (ex.: acetato, propionato e butirato). O butirato é reconhecido como uma das principais fontes de energia para os enterócitos, auxiliando na renovação do epitélio intestinal, na adequada expressão gênica dos enterócitos e contribuindo no mecanismo de tolerância da mucosa intestinal, evitando processos inflamatórios exagerados.

II. Lisados bacterianos

Os lisados bacterianos (LBs) são o resultado da degradação das bactérias ou leveduras utilizadas no processo de fermentação. Esses componentes atuam sobre o sistema imunológico das mucosas fazendo com que os efeitos não se limitem ao intestino, de modo que a ingestão desses componentes resulta em regulação do sistema imunológico também no trato respiratório. Esses efeitos benéficos têm sido reportados em crianças que possuem infecções recorrentes no sistema respiratório, situação que a ingestão dos LBs reduz a chance e a gravidades dessas infecções, sendo que um dos parâmetros imunológicos melhorados é a maior concentração de IgA. Os LBs atingem as placas de Peyer no intestino delgado, estimulando as células dendríticas e subsequentemente ativando linfócitos B e T.

Dentre os componentes bacterianos com efeito imunogênico, a parede se destaca. Como o *Lactobacillus* sp é a bactéria mais utilizada na produção de posbiótico e, tendo em vista que ela é Gram-positiva, o componente de parede mais importante no posbiótico é o ácido lipoteicoico (LTA), que está ligado aos glicolipídeos da membrana. O glicolipídeo e o ácido lipoteicoico se ligam às membranas celulares, particularmente de linfócitos e macrófagos, resultando em ativação celular. São capazes, também, de ativar a cascata do complemento.

III. Exopolissacarídeos

Os exopolissacarídeos (EPS, também chamados de glicanos), são biopolímeros produzidos por bactérias e fungos e liberados para o exterior da célula, constituindo 50% a 90% dos biofilmes. Na indústria de alimentos, os EPS podem atuar com melhorador de viscosidade, emulsificantes, geleificantes ou estabilizantes, podendo ser utilizados em produtos alimentícios, especialmente em fermentados lácteos. Podem também ser empregados como biorremediadores de resíduos industriais contendo metais pesados, devido à sua capacidade de sequestrar cátions metálicos.

Os EPS podem modular a resposta imunológica pela interação com as células dendríticas e macrófagos, incrementando ainda a proliferação de células T e *natural killers*. Outro efeito observado com os EPS é a melhor concentração de IgA na mucosa intestinal e ação antioxidante.

IV. Enzimas

Nos processos de fermentação os microrganismos possuem mecanismos de produção contra as espécies reativas de oxigênio (EROs), que podem danificar as estruturas lipídicas, proteicas, de carboidratos e de ácidos nucleicos. Desse modo, as enzimas antioxidantes, como a glutathione peroxidase, peroxidase dismutase e catalase, as quais tem papel importante nos combates das EROs são encontradas nos posbióticos, justificando o papel antioxidante deste aditivo.

b. Mecanismos de ação dos posbióticos

Os posbióticos agem tanto no hospedeiro, melhorando sua resistência contra enfermidades, como na microbiota, favorecendo a eubiose e, conseqüentemente reduzindo a patogenicidade e a população de bactérias patogênicas. Embora os mecanismos pelos quais os posbióticos desempenham estas funções não sejam completamente conhecidos, suas propriedades antiinflamatórias, imunomoduladora e antimicrobiana certamente possuem papel essencial, permitindo que o organismo do hospedeiro tenha a resiliência necessária para enfrentar situações que geram disbiose, inflamação e a doença. A seguir apresentamos algumas das ações dos posbióticos e os impactos que das mesmas no organismo dos animais.

I. Moléculas sinalizadoras

A microbiota de qualquer ambiente, quer seja nas mucosas ou nas superfícies das instalações, possui um sistema de comunicação denominado *quorum sensing*. Esse sistema possui várias funções, mas a principal delas é permitir que as bactérias saibam quais são as espécies naquele local e qual é a representatividade numérica de cada espécie. Essa sinalização é extremamente importante para a homeostasia intestinal, pois as bactérias patogênicas, ao receber a informação que estão em pequeno número em relação às bactérias benéficas, elas mantêm sua população reduzida e os genes de patogenicidade silenciados.

Como os posbióticos são produzidos em processos de fermentação controlado, as moléculas sinalizadoras de *quorum sensing* trazem a informação de eubiose e, quando administradas aos animais, contribuem para que a eubiose seja estabelecida, reduzindo a população de bactérias patogênicas e silenciando os genes de patogenicidade. Muitas são as moléculas sinalizadoras, mas uma delas, com reconhecida ação tanto nas bactérias como no hospedeiro, é o butirato, que exerce poder de sinalização tanto nas bactérias como nas células do sistema imunológico, com receptores que detectam a presença deste AGCC na circulação e na mucosa.

II. Fortalecimento da integridade intestinal

Uma das principais barreiras contra a invasão da mucosa é a camada de muco que reveste esse tecido, que contém uma série de substâncias que promovem a remoção mecânica e química das bactérias patogênicas. Essa barreira tem papel fundamental, também, no processo de tolerância das mucosas aos agentes de microbiota, evitando reações inflamatórias desnecessárias. Os posbióticos influenciam na qualidade e quantidade dessa barreira de várias maneiras; quer seja pela presença de fragmentos celulares, quer pela presença de metabólitos, que agem sobre o hospedeiro, aumentando a produção de mucina, importante componente da camada de muco.

III. Atividade imunomodulatória

As mucosas possuem importante papel na regulação do sistema imunológico, pois constituem a principal interface com o meio externo. Um suíno adulto possui uma área de aproximadamente 300 m² de mucosa, o que é muitas vezes maior que a área de pele, isto é, aproximadamente 2 m². Adicionalmente, em contato com a mucosa, principalmente do intestino, está uma rica população de microrganismos, como vírus, bactéria e fungos, que compõem a microbiota. A interação desta microbiota com o sistema imunológico local permite que haja

a regulação do sistema imunológico. Sistemas bem regulados são ao mesmo tempo alertas e responsivos aos perigos reais, mas tolerantes e não responsivos a agentes com pouca ou nenhuma patogenicidade. Os posbióticos contêm compostos ativos resultantes de um processo controlado de fermentação, que agem sobre a mucosa, mimetizando uma situação de eubiose, fazendo com que as respostas imunológicas sejam adequadas aos desafios.

IV. Atividade antimicrobiana

Muitas substâncias produzidas no processo de fermentação possuem atividade antimicrobiana, agindo tanto como bactericida e como bacteriostático sendo efetivas contra Gram-positivos e Gram-negativos. Dentre essas substâncias, destacam-se as bacteriocinas, enzimas e ácidos orgânicos. Já dentre os agentes estudados inibidos pelos posbióticos, destaca-se a *Salmonella* sp, bactéria de grande impacto na segurança alimentar e cuja presença na cadeia produtiva dos suínos representa um risco importante para a segurança dos consumidores.

c. Posbióticos em suínos – Resultados de estudos

Nos últimos anos, muitos estudos foram realizados para avaliar os efeitos dos posbióticos em parâmetros zootécnicos e sanitários, bem como na qualidade de carne de suínos. Os posbióticos mais avaliados foram obtidos da fermentação de substratos vegetais com *Lactobacillus acidophilus* ou *Saccharomyces cerevisiae*. Os estudos foram conduzidos tanto na fase de gestação e maternidade como em leitões na fase de creche, recria e terminação.

Os estudos com os posbióticos na fase de creche são os mais numerosos e isso se justifica por ser uma fase de intenso estresse e muita resposta inflamatória, que são controladas com uso maciço de antimicrobianos e de óxido de zinco na ração, com impacto significativo no meio ambiente e na microbiota dos leitões, tornando-os mais dependentes dos antimicrobianos nas fases subsequentes. Na fase de creche o foco das pesquisas foi verificar o potencial dos posbióticos na substituição dos promotores de crescimento.

Embora alguns autores não tenham observado efeito em desempenho zootécnico, a maioria dos estudos publicados observou melhoria em ganho de peso diário e em conversão alimentar. Essas melhorias foram atribuídas ao efeito imunomodulador dos posbióticos, bem como à melhoria na integridade intestinal e na qualidade da microbiota. Os efeitos protetores dos posbióticos foram avaliados também em animais desafiados experimentalmente com *E. coli* enterotoxigênica ou ao estresse térmico, situações em que as mudanças metabólicas foram mitigadas nos animais suplementados com posbióticos.

Nos estudos com matrizes e com animais na fase de recria e terminação, também foram observados efeitos positivos dos posbióticos sobre tamanho de leitegada, peso ao desmame, ganho de peso diário e conversão alimentar. Entretanto, em muitos desses estudos, os ganhos zootécnicos, apesar de significativos, foram de poucos pontos percentuais, demonstrando que, em avaliações de curto ou médio prazo, os efeitos dos posbióticos na saúde podem ser subestimados; afinal, a resiliência dos animais às enfermidades é um processo de construção, que não pode ser restabelecido integralmente com terapias de curto prazo.

8.3 Acidificantes

Mesmo antes das especulações mais recentes sobre a proibição dos antibióticos melhoradores de desempenho, vários estudos foram direcionados para avaliar a aplicação de aditivos alternativos para suínos, a fim de minimizar os problemas existentes, não só na fase pós-desmame, mas também em outras fases produtivas. Dentre as alternativas, os acidificantes têm se destacado pelos seus vários efeitos, que promovem melhorias no desempenho, bem como na saúde dos suínos.

a. Definição e características dos acidificantes

Os acidificantes são ácidos orgânicos ou inorgânicos constituintes das plantas, animais e rochas. Alguns deles podem ser formados por meio de fermentação microbiana no intestino, e outros no metabolismo intermediário. Como são substâncias que visam a redução do pH, são conhecidos como preservantes eficientes de alimentos e, no trato digestório, podem ser utilizados como alternativa no controle de patógenos, bem como, na melhoria da digestão, principalmente proteica. Além das principais finalidades supracitadas, alguns ácidos podem apresentar outras funções, como efeito trófico, sendo fonte de energia para mucosa intestinal.

Os ácidos orgânicos mais comuns usados como aditivos para rações são os ácidos benzóico, láctico, fórmico, fumárico, acético, butírico e cítrico. Fontes inorgânicas de ácidos, como os ácidos clorídrico e fosfórico, também são comumente usados como aditivos alimentares, bem como alguns sais, como formato de cálcio e sódio, além de propionato e lactato de cálcio.

Ácidos orgânicos possuem valor energético, enquanto os inorgânicos podem conter nutrientes como o fósforo. Os ácidos inorgânicos são de baixo custo quando comparados aos ácidos orgânicos, e podem ser adicionados aos orgânicos para se obter sinergismo de efeitos. Os ácidos orgânicos correspondem à maioria dos acidificantes encontrados comercialmente e aos mais testados, por serem considerados ácidos mais fracos, menos corrosivos e potencialmente menos tóxicos que os inorgânicos.

Inicialmente foi sugerido que o papel dos acidificantes na melhora do desempenho dos suínos estaria relacionado principalmente à redução do pH do conteúdo do trato digestório, promovendo maior atividade das enzimas digestivas, melhorando a digestibilidade dos nutrientes, criando um ambiente favorável para o desenvolvimento da microbiota desejável e inibindo o estabelecimento da microbiota patogênica. Anos depois é que os pesquisadores descobriram o efeito antimicrobiano direto dos ácidos orgânicos, pois agem modulando favoravelmente as populações microbianas intestinais e melhorando a resposta imunológica; portanto, desempenham uma atividade semelhante aos antibióticos no combate a bactérias patogênicas.

No entanto, seu efeito antimicrobiano não é semelhante entre todos os tipos de ácidos orgânicos, pois seu mecanismo de atividade é baseado em seu valor de pK_a . Além disso, há alegações sobre a neutralização de ácidos pela secreção de bicarbonatos na parte inicial do intestino, reatividade com itens metálicos em fábricas de rações e palatabilidade reduzida devido ao seu sabor amargo; o que pode comprometer o consumo.

Algumas propriedades físicas e químicas dos acidificantes em dietas de suínos são apresentadas na **Tabela 1**.

↓ **Tabela 1** - Propriedades físico-químicas de diferentes ácidos e sais.

Categoria	Ácido/Sal	Fórmula	MM* (g/mol)	Dens.** (g/ml)	Forma	pK_a
AGCC¹	Fórmico	CH ₂ O ₂	46,03	1,22	líquido	3,75
	Acético	C ₂ H ₄ O ₂	60,05	1,049	líquido	4,76
	Propiônico	C ₃ H ₆ O ₂	74,08	0,993	líquido	4,88
	Butírico	C ₄ H ₈ O ₂	88,12	0,958	líquido	4,82
AGCM²	Capróico	C ₆ H ₁₂ O ₂	116,15	0,92	líquido	4,88
	Caprílico	C ₈ H ₁₆ O ₂	144,21	0,91	líquido	4,89
	Láurico	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	200,31	0,88	sólido	5,3
ATC³	Cítrico	C ₆ H ₈ O ₇	192,14	1,665	sólido	3,13/4,76/6,40
	Fumárico	C ₄ H ₄ O ₄	116,07	1,635	sólido	3,02/4,38
	Málico	C ₄ H ₆ O ₅	134,09	1,610	líquido	3,40/5,10
outros ácidos	Láctico	C ₃ H ₆ O ₃	90,08	1,206	líquido	3,83
	Sórbico	C ₆ H ₈ O ₂	112,14	1,024	sólido	4,76
	Benzóico	C ₇ H ₆ O ₂	122,12	1,27	sólido	4,21
sais	Formato de Ca	Ca(HCOO) ₂	130,1	2,02	sólido	-
	Formato de Na	HCOONa	68,01	1,92	sólido	-
	Propionato de Ca	Ca(C ₂ H ₅ COO) ₂	186,22	-	sólido	-
	Lactato de Ca	C ₆ H ₁₀ CaO ₆	218,22	1,494	sólido	-

* MM: massa molecular expressa em gramas.

** Dens: densidade expressa em gramas por mililitro.

1. AGCC: ácidos graxos de cadeia curta; **2.** AGCM: ácidos graxos de cadeia média; **3.** ATC: ácidos tricarbóxicos.

Fonte: Cantarelli, V.S. (2021).

Quando comparados aos ácidos livres, os sais apresentam vantagens, pois estes geralmente têm um odor mais suave e são mais fáceis de manusear durante a fabricação da ração, devido à sua forma sólida e menos volátil.

b. Mecanismo de ação e resultados dos acidificantes

Os acidificantes apresentam vários mecanismos de ação que podem afetar positivamente os resultados produtivos. Mas devemos estar atentos aos mecanismos indiretos dos mesmos. Um fator importante é que junto com os ácidos orgânicos produzidos na parede do epitélio também podem modular as secreções endócrinas e exócrinas. A acidificação do conteúdo duodenal com ácidos monocarbóxicos provavelmente afete a secreção pancreática exócrina através da liberação de secretina e, assim, comprometer seus resultados.

Outro fator que influencia a resposta dos ácidos orgânicos é a capacidade tampão da dieta. Esta pode ser umas das razões para os resultados conflitantes em relação aos estudos com ácidos orgânicos. A capacidade tamponante de uma dieta pode ser influenciada pela fonte e quantidade de proteínas e minerais. Uma alta capacidade tamponante da dieta reduz a digestibilidade da proteína bruta e dos aminoácidos, bem como, reduz os efeitos antimicrobianos dos mesmos. E, nesse sentido, o uso de sais pode mitigar o efeito tamponante de algumas dietas e proporcionar um ambiente melhor para a digestão e absorção dos nutrientes, além de melhorar a ação antimicrobiana de ácidos livres.

c. Efeito antimicrobiano

A eficiência do ácido na inibição de patógenos é dependente de seu valor de pK_a que é o pH no qual 50% do ácido está dissociado. Ácidos orgânicos com valores mais elevados de pK_a são conservantes mais efetivos e sua atividade antimicrobiana é geralmente melhorada com o aumento do grau e intensidade de dessaturação, podendo prolongar suas ações até a parte posterior do trato digestório.

Um outro fator que contribui para ação antimicrobiana dos acidificantes é a capacidade que os ácidos orgânicos têm de trocar entre a forma dissociada e não-dissociada, em função do pH do meio e do pK_a do ácido. Quando os ácidos estão na forma não dissociada eles podem se difundir passivamente através da parede celular de uma bactéria, dissociar-se quando o nível do pH é superior a constante de dissociação (pK_a), liberando prótons que acidificam o citoplasma. Nesse caso, a bactéria reage e ativa um mecanismo de resistência a esse tipo de estresse celular, e os prótons (H^+) serão levados para fora da bactéria por uma bomba de ATPase. Isso consome energia e exaure a bactéria. Para que os ácidos orgânicos se difundam para fora da bactéria, eles têm que estar também não dissociados. Portanto, dependendo do pH interno, os ânions irão se acumular, modificando a pressão osmótica interna e tornando-se tóxicos para a bactéria, pois promove a interrupção da glicólise, da síntese de ácidos nucleicos, bloqueio de reações enzimáticas, comprometimento do transporte através da membrana, entre outros.

Os acidificantes inibem o crescimento de bactérias patogênicas e reduzem a competição microbiana por nutrientes do hospedeiro, influenciando o pH. A proliferação da maioria das bactérias sensíveis ao pH (*E. coli*, *Salmonella* e *Clostridium perfringens*) é minimizada abaixo de pH 5. Por outro lado, bactérias tolerantes a ácidos, como *Lactobacillus* sp. e *Bifidobacterium* sp., podem suportar o desequilíbrio entre o pH externo e interno, em que os ácidos podem deixar as bactérias, retornando à sua forma não dissociada no pH interno mais baixo. Em bactérias Gram-positivas, o nível mais alto de potássio intracelular também pode neutralizar os ânions ácidos.

Como os ácidos orgânicos removem seletivamente as espécies-alvo, promovem a eubiose, que, por sua vez, beneficia o metabolismo do hospedeiro por meio da redução da amônia, aminas e toxinas. Os ácidos também expressam uma concentração inibitória mínima específica, ou seja, as bactérias Gram-positivas são suscetíveis a ácidos orgânicos de cadeia longa, enquanto as bactérias Gram-negativas não podem resistir a ácidos com menos de oito carbonos. A eficácia dos ácidos contra as bactérias patogênicas segue a ordem: benzoico > fumárico > láctico > butírico > fórmico > ácido propiônico.

Sabe-se que os ácidos graxos de cadeia curta (via ração ou água) são metabolizados e absorvidos no trato digestório superior. Por esse motivo, tomou-se como estratégia a microencapsulação lipídica de ácidos orgânicos (ou seja, a inclusão em uma matriz lipídica), pois evita o rápido desaparecimento dos mesmos logo após o estômago e, por outro lado, permite que eles sejam liberados lentamente ao longo do intestino delgado e grosso de suínos, devido à ação das lipases intestinais. Como consequência de sua distribuição direcionada, os ácidos orgânicos encapsulados em lipídios foram mais eficazes em exercer sua ação antimicrobiana ao longo do intestino, reduzindo a contagem de patógenos, tanto no jejuno distal quanto no ceco, enquanto os ácidos orgânicos livres não tiveram o mesmo efeito. Em alguns estudos com suínos, a suplementação com níveis crescentes de ácidos orgânicos protegidos melhorou linearmente as contagens de *Lactobacillus*, enquanto as contagens de *Salmonella* e *E. coli*, amônia fecal, incidência de diarreia e emissões de ácido acético diminuíram linearmente. Além disso, comparando ácidos orgânicos livres e protegidos em leitões desmamados, a microencapsulação lipídica permitiu reduzir bastante a dose efetiva de ácidos orgânicos incluídos na dieta, em comparação com os ácidos orgânicos não encapsulados, ainda mantendo os mesmos resultados de desempenho.

Como em outros aditivos para rações, o desenvolvimento de resistência bacteriana a ácidos orgânicos é uma preocupação. Alguns pesquisadores já encontraram cepas resistentes de *Salmonella* sp. quando expostas a pH mais baixo por um longo período de tempo. Isso já foi relatado por meio de proteínas resistentes a ácidos inferiores a pH 2,5 em *E. coli* e em *Salmonella typhimurium*. Portanto, como os microrganismos podem desenvolver tolerância para sobreviver ao ambiente ácido, a devida atenção é essencial quando ácidos específicos são usados por um período prolongado. Ultimamente, a alimentação com mistura de ácidos orgânicos e ácidos graxos de cadeia média em suínos tem reduzido a atividade do patógeno, com melhor desempenho por conta da diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias junto com a propagação de *Lactobacillus* sp.

d. Digestibilidade

O papel multifuncional dos ácidos orgânicos, incluindo redução do pH gástrico, aumento do tempo de retenção gástrica, estimulação das secreções pancreáticas, influência na morfologia da mucosa, e servindo como substrato no metabolismo intermediário, levam a uma melhor digestão e absorção. Alguns autores demonstraram aumento da digestibilidade da proteína e aminoácidos ileal acima de 7% em leitões desmamados precocemente com adição de 2% de ácido fumárico, mas não relataram nenhum efeito na digestibilidade ileal aparente de matéria seca, matéria orgânica, proteína bruta ou cinzas, quando usaram 2% de ácido propiônico. No entanto, com a inclusão dietética de blends (ácido fórmico, ácido fumárico e ácido butírico) houve um aumento significativo de 6% na digestibilidade ileal de proteínas e vários aminoácidos.

Além da ação dos ácidos livres, os sais podem ser uma estratégia de uso para melhoria da digestibilidade de proteínas e aminoácidos. A exemplo disso, foi demonstrado que o diformato de potássio aumenta a secreção de ácido clorídrico e láctico através do aumento da expressão de mRNA de $H^+ - K^+ - ATPase$ e receptores de gastrina na mucosa oxíntica do estômago de leitões.

A melhor digestibilidade da proteína de energia por meio da suplementação de ácido orgânico também está relacionada ao controle da competição microbiana por nutrientes do hospedeiro, perdas endógenas de nitrogênio e produção de amônia. Alguns estudos encontraram redução na porcentagem de umidade fecal no extrato livre de nitrogênio com a suplementação de ácido orgânico. Além disso, alguns autores demonstram que o complexo entre ácidos orgânicos com minerais da dieta melhora a digestibilidade e reduz a excreção de minerais suplementares e nitrogênio, controlando assim sua descarga no meio ambiente. Outros autores descobriram que os ânions ácidos promovem a melhor absorção de cátions de minerais, como fósforo, cálcio, magnésio e zinco. Em contraste, a adição de ácido cítrico demonstrou aliviar os sintomas de paraqueratose em suínos alimentados com níveis subótimos de zinco, mas nenhum efeito foi encontrado na absorção aparente e digestão de outros. O ácido cítrico também pode efetivamente melhorar a utilização do fitato de fósforo, mas os efeitos encontrados são menores em suínos do que em frangos.

e. Desempenho

Alguns estudos demonstram os efeitos dos ácidos, sais e seus blends sobre o desempenho de leitões nas fases iniciais (**Tabela 2**). Além disso, sabe-se que os acidificantes podem ser utilizados em outras fases para melhorar o desempenho dos suínos.

↓ **Tabela 2.** Efeito dos acidificantes no ganho de peso diário (GPD), na conversão alimentar (CA) e no consumo de ração diário (CRD) de leitões¹.

Item	GPD	CA	CRD	Referências
Ac. cítrico	(+)	NS	(+)	SUIRYANRAYNA, M.V.A.N. et al., 2012
Ac. cítrico	NS	NS	NS	RADCLIFFE, J.F. et al. 1998
Ac. fórmico	NS	(+)	NS	MANZANILLA, E.G. et al. 2004
K-diformato	(+)	(+)	NS	KLUGE, H. et al. 2006
Ca-formato	(+)	(+)	NS	BOSI, P. et al. 2007
Na-butirato	NS	(+)	NS	MANZANILLA, E.G. et al. 2006
Na-butirato	NS	NS	NS	WEBER, T.E.; KERR, B.J., 2008
Ac. fumárico	(+)	(+)	(+)	LAWLOR, P.G. et al. 2005
Ac. fumárico	NS	NS	NS	KIL, D.Y. et al. 2006
Ac. benzoico	NS	NS	NS	KLUGE, H. et al. 2006
Ac. benzoico	(+)	(+)	(+)	TORRALLARDONA, D. et al. 2007
Ac. benzoico	(+)	(+)	NS	GUGGENBUHL, P. et al. 2007
Blend ²	(+)	(+)	NS	HAN, Y.S. et al., 2018

Item	GPD	CA	CRD	Referências
Blend ³	NS	NS	NS	YANG, Y. et al., 2019
Blend ⁴	(+)	NS	NS	GRILLI, E. et al. 2010
Blend ⁴	(+)	(+)	NS	LI, Z. et al. 2008
Blend ⁵	NS	NS	NS	LI, Z. et al. 2008
Blend ⁶	NS	NS	NS	WALSH, M.C. et al. 2012
Blend ⁷	(+)	(+)	(+)	KUANG, Y. et al., 2015
Blend ⁸	(+)	(+)	NS	LONG, S.F. et al., 2017
Blend ⁹	(-)	NS	(-)	AHMED, S.T. et al., 2014

1. (+): melhora significativa; (-): piora significativa; NS: não-significativo.
2. Mistura de ácidos fórmico, acético, láctico, propiônico, cítrico e sórbico com seus sais de amônio.
3. Mistura de ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico e AGCM (ácido cáprico e caprílico).
4. Mistura de ácido butanoico, ácido fumárico e ácido benzoico.
5. Mistura de ácido cítrico e ácido sórbico.
6. Mistura de ácido propiônico, ácido acético e ácido benzoico.
7. Mistura de Ca-formiato fumárico, Ca-lactato, ácido cítrico e AGCM (láurico, mirístico e cáprico).
8. Mistura de ácido fórmico, ácido propiônico e ácido acético.
9. Mistura de ácido fórmico, ácido propiônico, ácido láctico e ácido fosfórico.

Fonte: Garcia, R.M., 2021.

A incorporação de butirato de sódio na dieta em matrizes gestantes e leitões pós-desmame aumentou seu desempenho com impacto benéfico nos genes oxidativos do músculo e tecido adiposo, demonstrando não só os efeitos benéficos no trato digestório, mas também o efeito sistêmico do butirato após a sua absorção. Ainda em matrizes, alguns autores demonstraram que o ácido fórmico tem propriedades antiagalactia na lactação.

Sabe-se que o forte odor e sabor de ácidos livres, como o ácido tartárico e fórmico, podem levar a um menor ganho diário em leitões, correspondendo à redução do consumo de ração quando a dose é alta. Isso sugere que a palatabilidade da dieta pode influenciar o desempenho do crescimento e, portanto, a concentração mínima de cada ácido deve ser estabelecida. E, como descrito anteriormente, a inclusão de sais de ácidos orgânicos também pode ser uma solução, pois são insípidos e não influenciam no consumo de ração.

Além dos efeitos conhecidos sobre o desempenho, outras estratégias dos acidificantes estão sendo estudadas mais recentemente. Uma delas é sobre a resistência ao estresse térmico pela acidificação da água potável, sugerindo o alívio dos efeitos prejudiciais do estresse térmico no crescimento, qualidade da carcaça, características bioquímicas, marcadores inflamatórios, estabilidade oxidativa e anti-inflamatórios.

Com relação a ação dos acidificantes em diferentes estratégias nutricionais, os resultados da literatura não provaram efeito do tipo de dieta (simples ou complexa, com ou sem produtos lácteos) sobre o efeito de promotor de crescimento dos ácidos orgânicos na dieta. No entanto, poucos es-

tudos indicam que a resposta de leitões desmamados para ácidos orgânicos pode depender dos ingredientes e composição química da dieta. Melhores benefícios da acidificação foram observados quando as dietas foram formuladas com proteína vegetal, ao passo que o efeito de promotor de crescimento foi menor em dietas contendo produtos lácteos. Uma possível explicação é que, nos produtos lácteos, a lactose é convertida a ácido lático pelos lactobacilos no estômago, ocasionam uma redução no pH e então diminuiu a necessidade de acidificação da dieta.

As diferenças observadas nas respostas de performance dos ácidos orgânicos podem também ser em função das diferentes capacidades tamponantes dos alimentos, que varia substancialmente entre os ingredientes das rações. A capacidade tamponante ácida é baixa em cereais e subprodutos de cereais, intermediária ou alta em ingredientes proteicos e muito alta em minerais, exceto fosfato bicálcico ou monossódico. Também o modelo das curvas de titulação varia muito entre os ingredientes. Adicionalmente, os ácidos orgânicos reduzem curvilinearmente o pH da dieta dependendo do valor do pK_a do ácido e capacidade tamponante da dieta. O efeito da redução do pH de diferentes ácidos orgânicos é na seguinte ordem: tartárico > cítrico > málico > fumárico > lático e fórmico > acético > propiônico. Os sais orgânicos têm somente uma pequena influência sobre o pH da dieta. Parece razoável assumir que a capacidade tamponante das rações pode ser consideravelmente influenciada pela seleção dos ingredientes da ração, e pode em parte refletir sobre as diferenças na eficiência dos acidificantes.

Todos esses efeitos podem refletir no desempenho dos animais, que teriam melhores condições de expressar seu potencial genético. De acordo com algumas revisões, em geral, dietas com ácidos orgânicos mostraram uma melhoria no desempenho de crescimento e conversão alimentar, mas as respostas variam muito, desde -58g/d (redução no GPD) até +106g/d (ganho no GPD). As razões para os resultados variarem estão relacionados a diferentes tipos e doses de ácidos usados, composição basal da dieta, idade dos animais e níveis de desempenho esperados.

f. Resposta imune

Além dos mecanismos apresentados anteriormente, os acidificantes podem promover efeitos benéficos na resposta imune. De acordo estudos, sabe-se que esses efeitos possivelmente são indiretos, mas importantes para serem considerados em programas de substituição a antibióticos, visto que estes também têm efeitos anti-inflamatórios. Na **Tabela 3** são apresentados alguns estudos que demonstram os efeitos de acidificantes sobre a resposta imune de no trato digestório de suínos.

↓ **Tabela 3** - Efeito dos acidificantes sobre a resposta imune no trato digestório dos suínos.

Mecanismo	Referência
Redução do TNF- α e aumento da concentração de IgG no plasma	KUANG, Y. et al., 2015
Redução do TNF- α e aumento da expressão de TGF- β no jejuno	KUANG, Y. et al., 2015
Aumento do conteúdo de IgG e IgA séricos	HAN, Y.S. et al., 2018

Mecanismo	Referência
Aumento do conteúdo de IgM e IgG séricos	LONG, S.F. et al., 2017
Na-b butirato regula negativamente as citocinas inflamatórias dos macrófagos após a exposição de LPS de <i>E. coli</i>	FUKAE, J. et al., 2005
Presença aumentada de células caliciformes no cólon	MANZANILLA, E.G. et al. 2006

Fonte: GARCIA, R.M., 2021.

g. Uso de acidificantes via água

Na literatura observa-se que a maioria dos estudos foram realizados com a inclusão de acidificantes na ração e poucos estudos via água. Nesse sentido, faltam informações sobre como os ácidos orgânicos via água podem afetar o desempenho e a saúde dos leitões, bem como a ingestão de água (hidratação) dos mesmos. Apesar dos parâmetros físicos e químicos, como conteúdo mineral, dureza, sólidos totais e medidas microbiológicas, o pH da água pode ser um importante impulsionador do consumo de água. Em estudo recente, pesquisadores do ASIH (Animal Science and Intestinal Health), da UFLA, demonstram que a inclusão de um blend de ácidos orgânicos na água de beber de leitões desmamados durante toda a fase de creche melhora o consumo dela, proporcionando um melhor estado de hidratação e possivelmente amenizando as consequências comuns da diarreia nesse momento.

Os parâmetros gerais de saúde intestinal e o desempenho do crescimento avaliados nesse estudo não diferiram entre o blend de ácidos e o antibiótico colistina, indicando que esse aditivo pode substituir com segurança a colistina na dieta de leitões desmamados com melhorias de saúde semelhantes. Além disso, o sistema antioxidante enzimático no jejuno foi melhorado pela blend de ácidos via água, o que poderia explicar parte dos efeitos positivos dos acidificantes em leitões desmamados. Os autores também observaram que os leitões do tratamento com ácido via água apresentaram menor comportamento de vício de sucção (*belly nosing*), quando comparado aos tratamentos sem antimicrobianos e também ao tratamento com colistina, sugerindo que a ingestão adequada de água pode melhorar os sintomas clínicos de estresse do desmame.

h. Associação dos acidificantes com outros aditivos

Para obter resultados mais efetivos, o uso de programas sinérgicos com associação de aditivos tem sido utilizado principalmente na tentativa de substituição ou redução do uso de antibióticos. A associação mais conhecida é a de ácidos orgânicos e óleos essenciais. Devido à característica lipofílica dos óleos essenciais e de ácidos orgânicos quando não dissociados, ambos podem se difundir pela parede celular bacteriana, alterando sua permeabilidade. Um processo ativo que promove depleção bacteriana, diminui sua patogenicidade e compromete processos vitais, caracterizando efeito bactericida ou bacteriostático. Assim, essa associação tem mostrado atividade sinérgica em que compostos de óleo essencial podem danificar e tornar as paredes celulares dos organismos patogênicos mais permeáveis, permitindo a entrada e dissociação mais fáceis dos ácidos dentro da célula (bactéria).

Nesse sentido, em outro estudo do ASIH da UFLA, pesquisadores avaliaram uma associação de ácido benzoico (AB) e óleos essenciais (OE) como alternativa ao uso de antibiótico (200 ppm de sulfato de colistina) na ração de leitões no período de creche. Foi observado que o uso da associação AB + OE reduziu a resposta inflamatória e aumentou o número de espécies de bactérias presentes no ceco dos leitões recém-desmamados. Esses leitões apresentaram menor incidência de diarreia na fase após o desmame e melhor peso ao abate do que os suínos que não receberam antibiótico ou aditivos (controle negativo). Como os resultados de desempenho foram semelhantes entre os leitões que receberam antibiótico ou AB + OE, podemos concluir que a associação funciona como substituto da colistina em doses terapêuticas.

Nessa mesma linha de investigação os pesquisadores avaliaram a associação de ácidos orgânicos com bioflavonoides, em comparação ao tratamento sem nenhum antimicrobiano (controle negativo) e com antibiótico promotor de crescimento (120 ppm de halquinol) na fase de creche. O experimento foi realizado em uma granja comercial e os autores observaram que a utilização da associação de ácidos com bioflavonoides se mostrou altamente eficiente na fase de creche com efeito subsequente [na] terminação, com incremento de carne vendida em kg. Além disso, a associação se mostrou mais eficiente no controle da diarreia do que o halquinol. Esse resultado provavelmente é pela relação direta da microbiota benéfica evidenciada no estudo de microbioma, através do incremento de bactérias benéficas como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Subdoligranulum* e *Bifidobacterium*. A associação de aditivos diferenciou-se do tratamento com halquinol, que apresentou aumento significativo de bactérias patogênicas, como *Streptococcus*, *Campylobacter*, *Helicobacter* e *Klebsiella*. Adicionalmente, nesse grupo (antibiótico) foi observado queda significativa da riqueza bacteriana, quando comparado aos outros grupos. Já na terminação, os tratamentos levaram a mudanças significativas na composição da microbiota intestinal dos suínos, sendo observada maior abundância do gênero *Prevotella* no tratamento com a associação de ácidos orgânicos e bioflavonoides. Trabalhos prévios, correlacionaram *Prevotella* com efeitos benéficos no hospedeiro, tais como resistência a processos de inflamação intestinal. Além desses resultados, foi encontrado maior capacidade antioxidante dos animais tratados com a associação, em comparação aos demais tratamentos, bem como redução de intervenção medicamentosa, em comparação ao grupo controle.

8.4 Fitogênicos bioativos

Nos sistemas de produção intensiva visamos maximizar a produção em um ciclo curto, com isso os desafios se tornam cada vez maiores, principalmente quando falamos de desafios sanitários, os quais estão atrelados a microrganismos patogênicos, dentre eles, enterobactérias, que podem causar infecções severas, afetando todo o funcionamento do organismo animal. Porém, os desafios sanitários vão além da contaminação microbiológica, uma vez que as infecções e toxinas irão acometer o metabolismo por alterações no sistema imunológico. Além disso os animais também são submetidos a desafios nutricionais, como, por exemplo, alimentos com altas cargas de micotoxinas, que podem causar efeitos negativos em parâmetros reprodutivos e produtivos.

Diante disso, o organismo animal consegue regular suas funções lançando mão de mecanismos de defesa, como, por exemplo, a produção de radicais livres, que são produzidos a fim de combater patógenos e prevenir infecções, porém, quando a produção de radicais entra em desequilíbrio, ela promove o fenômeno de oxidação.

A oxidação é um processo natural e inevitável, tanto em matérias-primas quanto nos tecidos dos animais. Ela ocorre em três diferentes processos: iniciação, propagação e terminação; estes são mediados por moléculas que buscam o equilíbrio, sequestrando ou doando elétrons, por exemplo, metais, radicais livres, espécies reativas ao oxigênio e nitrogênio, entre outros. Quando o processo de iniciação é instaurado, a rapidez do processo de propagação pode ocorrer de forma rápida (devido à alta produção de radicais livres).

O corpo animal consegue regular essa produção desequilibrada de radicais uma vez que produz enzimas capazes de catalisar reações e neutralizar radicais livres, além de retardar produção de hidroperóxidos. Entretanto, quando o organismo está em desequilíbrio, entra em um estado que chamamos de estresse oxidativo. Nesse estado, diversos processos dentro do corpo são interligados, como produção de toxinas por microrganismos no intestino, que será diretamente relacionado ao alcance de radicais livres ao fígado. Isto é, a importância da produção de radicais livres se estende a todo o sistema, sendo mediador e desencadeador de diversas desordens metabólicas relacionadas a processos inflamatórios, das mais simples as mais complexas, provocando também danos intestinais e hepáticos, atingindo até a regulação do sistema nervoso central.

Tendo em vista a correlação da contaminação microbiológica com a produção desequilibrada de radicais livres, o uso de compostos que promovem tanto potencial antimicrobiano quanto antioxidante é de extrema importância, sendo essencial para manutenção da homeostase e bom funcionamento do organismo animal. Os antimicrobianos (antibióticos) foram utilizados por décadas e foram eficientes por um longo período, porém, devido ao uso indiscriminado, promoveu o desenvolvimento de mecanismos de resistência microbiana e, com isso, foram impostas restrições à utilização de antibióticos na alimentação animal, tendo como base preocupações relacionadas ao desenvolvimento de microrganismos resistentes, que poderiam comprometer a ação terapêutica dos antibióticos em humanos.

Atualmente, os compostos bioativos oriundos de plantas são amplamente empregados em medicamentos na indústria humana, como anti-inflamatórios, antimicrobianos, antifúngicos e antioxidantes. Os extratos naturais apresentam diversas propriedades capazes de atuar em diferentes mecanismos, desde a conservação de um produto na redução da contaminação microbiológica, até a redução da oxidação. Na nutrição animal, esses aditivos naturais têm sido estudados principalmente com o objetivo de substituir os antibióticos utilizados como promotores de crescimento, porém os resultados encontrados mostram o potencial além da substituição, devido à sua capacidade no sistema imune e manutenção da homeostase.

O termo “extrato” se refere produtos que são obtidos por um método de extração utilizando um solvente (água, álcool, etc.). Tais produtos podem ser extraídos de várias partes de uma planta, incluindo folhas, flores, sementes, raízes e cascas; sendo elas frescas ou secas. Desses extratos são obtidos produtos do metabolismo secundário das plantas, que são produzidos com objetivo de sobrevivência a desafios abióticos e bióticos. Entre os extratos, denomina-se extrato de planta, os óleos essenciais, compostos secundários e fitogênicos, dentre eles incluem uma ampla gama de produtos derivados de plantas, como óleos essenciais e oleorresinas. A denominação de fitogênico,

composto bioativo ou extrato de planta é com base na sua origem, processamento ou potencial (antimicrobiano ou antioxidante), incluindo ervas (flores, plantas), especiarias (ervas com cheiro ou sabor intensos, comumente adicionados à alimentação humana), óleos essenciais (compostos lipofílicos voláteis) e oleorresinas (extratos derivados por solventes não aquosos)

Os óleos essenciais (OE) são metabólitos secundários obtidos a partir da destilação a vapor, prensagem, enfleurage (enfloração), extração com solvente, extração com dióxido de carbono supercrítico, entre outros. O termo “essencial” deriva da palavra “essência”, e relaciona-se com a propriedade dessas substâncias de fornecer sabores e odores específicos para muitas plantas. Os óleos essenciais são caracterizados por apresentar uma composição muito diversificada e atividades distintas, sendo compostos por grandes quantidades de componentes, em alguns casos mais de 60 tipos são caracterizados e em grande parte por dois ou três principais elementos (constituindo de 10% a 85 % de um OE).

No caso dos denominados extratos herbais, geralmente conhecidos por extrato aquoso ou alcoólico, observamos menores concentrações de ativos. Esses compostos presentes nos óleos essenciais e extratos herbais que apresentem uma função biológica e sinérgica, como potencial antioxidante, antimicrobiano em diversos sítios de atuação em microrganismos, funções no metabolismo animal, efeito sobre o sistema nervoso central via bulbo olfatório, são chamados de compostos bioativos.

Os compostos bioativos são aqueles que apresentam uma função biológica com efeito sobre um organismo vivo, tecido ou célula, apresentam ação metabólica ou fisiológica específica e podem ser incluídos em dois grupos químicos: terpenoides (monoterpenoides e sesquiterpenoides) e fenilpropanoides. Esses grupos são originários a partir de dois diferentes precursores do metabolismo primário e são sintetizados por vias metabólicas diferentes.

Os terpenoides são os mais numerosos e diversificados grupos de metabólitos secundários das plantas descritos na literatura. Esses compostos são caracterizados como derivados de uma estrutura básica de cinco átomos de carbono, normalmente chamado de unidade de isopreno, e são classificados de acordo com o número dessas unidades em sua estrutura. Dentre os terpenoides, os componentes mais importantes dos OE da maioria das plantas pertencem à família dos monoterpenos e sesquiterpenos.

Fenilpropanoides são os compostos mais raros; mas algumas plantas os têm em proporções significativas. O termo “fenilpropanoide” refere-se aos compostos com uma cadeia de três átomos de carbono ligado ao anel aromático de seis carbonos. Os fenilpropanoides são originários principalmente da fenilalanina (um aminoácido aromático), sintetizado via chiquimato (via do ácido chiquímico) em microrganismos e plantas.

Esses produtos à base de planta já têm sido aplicados no mercado agropecuário e grande parte são considerados substâncias GRAS (do inglês, *generally reconized as safe*) para o consumo humano. Além disso, as vantagens de se utilizar esses compostos estão no baixo risco de desenvolvimento de resistência microbiana, uma vez que esses compostos apresentam diferentes modos de

ação. Ainda, o uso de associações com diferentes compostos naturais, somada à dosagem aplicada podem potencializar os efeitos através de um sinergismo entre as combinações. Outra vantagem de se combinar diferentes compostos é o barateamento dos custos desses aditivos, atingindo maior capacidade de ação.

Atualmente o uso de aditivos *plant-based* é vasto, cada aditivo pode apresentar um princípio ativo majoritário, ou uma combinação de diversos princípios ativos diferentes para um determinado alvo, e essa é a grande oportunidade de trabalhar com esses produtos. Porém, há uma complexidade no uso desses compostos, exigindo estudos das dosagens, combinações e diluentes, de modo a conhecer de forma aprofundada os mecanismos de ação e interações entre essas substâncias, além dos animais que são submetidos ao consumo. A composição dos extratos de plantas pode variar significativamente, dependendo do método de extração, partes utilizadas da planta, estação de colheita e a origem. Esses componentes são dependentes de muitos fatores bióticos e abióticos.

Para chegar a uma composição de compostos bioativos, os estudos envolvendo os principais óleos essenciais e compostos isolados devem ser aprofundados, abrangendo não só a capacidade de ação, mas também os mecanismos de forma detalhada. Há uma vasta amplitude de estudos científicos na alimentação e medicina humana que podem ser cientificamente aprofundados para uso zootécnico. Dependendo dos objetivos a serem alcançados, a chave será o uso de combinações altamente sinérgicas, levando em consideração concentração, diluição e modo de administração. Além disso, existem alguns compostos isolados que podem potencializar os efeitos antimicrobianos e antioxidantes. Outra vantagem do uso desses compostos combinados é a redução da incidência da resistência microbiana, uma vez que os sítios de ação antimicrobiana podem ser múltiplos.

a. Ação antioxidante dos compostos bioativos

O mecanismo oxidativo irá influenciar fortemente mecanismos que desencadeiam perda nas funções do sistema imune, podendo causar ruptura da membrana intestinal, permitindo a passagem de toxinas e radicais à corrente sanguínea, os quais iram “atacar” o sistema hepático, influenciando, além disso, a absorção de nutrientes pelo animal. Quando há o desbalanço entre produção de antioxidantes do organismo e produtos oxidativos ocorre o fenômeno de estresse oxidativo, causando uma reação em cadeia, que é porta de entrada para proliferação de patógenos, além de possuir um efeito associado com as micotoxinas. Nesse sentido, o estresse oxidativo foi identificado como um dos principais desencadeadores da toxicidade.

Esse desequilíbrio entre o sistema antioxidante e sistemas pró-oxidante tem efeitos relacionados a danos em moléculas biológicas, como DNA, RNA, proteínas e lipídeos, a partir da lesão da membrana celular pela oxidação da camada lipídica e proteica, modificações de macromoléculas celulares, morte celular por apoptose ou necrose, que irão ocasionar danos nos tecidos. Tais danos irão afetar diretamente a barreira intestinal, em que as mucinas e lipídeos, que impedem a exposição da camada epitelial, podem ser atacadas pela oxidação, refletindo negativamente em proteínas, como as mucinas, claudinas e componentes da membrana, como as *tight junctions* (junções firmes), em que as proteínas são de extrema importância para permeabilidade intestinal. Quando os danos atingem a membrana, não somente causa desaparecimento das proteínas estruturais como a homeostase e o metabolismo nutricional são totalmente comprometidos.

O trato gastrointestinal é um ecossistema bem organizado e complexo. É composto principalmente de células epiteliais, sistema imunológico da mucosa e o microbioma. A microbiota intestinal tem bactérias comensais e benéficas, bem como microrganismos patógenos. O ecossistema normalmente permanece em homeostase e a interrupção dela afeta as funções intestinais e, portanto, compromete saúde intestinal, crescimento e bem-estar animal.

Atualmente o sistema de produção de suínos é moderno e de alto desempenho, os animais são frequentemente expostos a vários fatores de estresse, incluindo desmame, desnutrição, doenças metabólicas, estresse por calor, contaminações de micotoxinas na ração, transporte e superlotação. Esses estressores são conhecidos por aumentar a produção de espécies reativas ao oxigênio (ROS) e quando o sistema antioxidante estiver oprimido pela produção de ROS, ocorre o estresse oxidativo. O estresse oxidativo pode estar associado à queda no desempenho, comprometimento da imunidade, degeneração muscular, aumento do risco de acidente vascular cerebral em animais de crescimento rápido, doença cardíaca, redução de apetite, diarreia, destruição do tecido hepático e aumento do risco de aborto de porcas em gestação.

Os efeitos do estresse oxidativo na região intestinal irá refletir diretamente no sistema imune, onde acomete as células desse sistema e epiteliais, influenciando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que impulsiona a síntese de cortisol, que reduz o número de linfócitos, e também o de eosinófilos, aumentando, por outro lado, o número de heterófilos. Além disso, o estresse oxidativo pode afetar a diferenciação e capacidade fagocítica dos leucócitos, especialmente monócitos contra a infecção. Consequentemente a microbiota e o sistema nervoso entérico são afetados devido à alta correlação entre eles. É preciso entender que os efeitos da oxidação são uma reação em cadeia, em que o impacto se estende desde a mucosa intestinal até os tecidos e funções metabólicas de forma exponencial e dinâmica.

Óleos essenciais têm múltiplas funções como um todo, incluindo antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e, com isso, atuam melhorando a digestão e imunidade. É muito importante definir os efeitos específicos e locais-alvo (hospedeiro animal ou sua microbiota), o que facilitará a aplicação de óleos essenciais na nutrição de suínos.

Geralmente, a proteção celular contra o estresse oxidativo dos óleos essenciais é mediada por dois mecanismos de capacidade antioxidante dos ativos, que geralmente apresentam baixo peso molecular, assim como os compostos secundários presentes nas plantas. Primeiramente, temos os compostos que exercem sua função como antioxidantes diretos, são redox ativo e inibem a ação de espécies reativas ao oxigênio, enquanto no segundo tipo os antioxidantes atuam de forma indireta, como indutores de antioxidantes e outras enzimas citoprotetoras. Muitos óleos essenciais, cujos principais componentes são monoterpenos e sesquiterpenos, possuem propriedades antioxidantes. Nesse caso, o uso de compostos bioativos que apresentem a função biológica é de extrema importância, uma vez que estimulam o efeito de enzimas reguladoras desse processo, além de agir como antioxidantes, neutralizando efeitos dos radicais livres, amenizando ou inibindo o início do processo de estresse oxidativo.

A ação antioxidante dos compostos bioativos está ligada à capacidade de se ligar a radicais livres, aumentar a produção de enzimas antioxidantes dentro do organismo animal, inibir a fase de iniciação da oxidação pelos metais e, com isso, retardar processos de oxidação dos lipídeos e proteínas. Na literatura, encontramos resultados com o uso de timol, carvacrol e eugenol, sob a expressão das células T CD4+, localizadas na lâmina própria e geram células T regulatórias (Th1 e Th17), que apresentam efeitos benéficos no controle da inflamação na região intestinal. Além disso, os resultados encontrados mostram o aumento de citocinas, como TNF- α e INF- γ , que regulam as funções das junções firmes, mantendo a integridade intestinal e homeostase.

Essa capacidade de reduzir efeitos deletérios da oxidação se estende desde a dieta até os tecidos do animal, que irá refletir em diversos processos metabólicos do organismo. No organismo animal, podem atuar como modulador do microbioma, possibilitando uma melhor saúde intestinal e aumento da imunidade, através da redução de radicais livres produzidos no intestino, que se estende à corrente sanguínea e tecidos.

b. Efeito antimicrobiano dos compostos bioativos

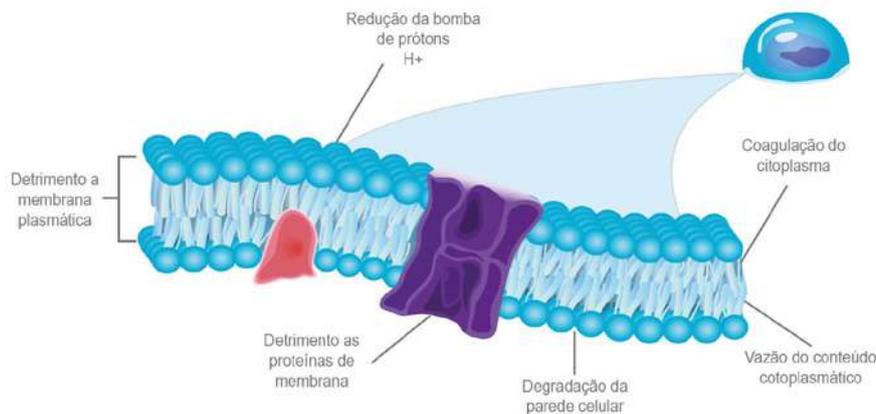
Os extratos naturais têm uma ampla variedade de efeitos sobre a saúde, incluindo efeitos positivos sobre as doenças cardiovasculares, alguns tumores, processos inflamatórios e, em geral, doenças em que ocorre uma proliferação descontrolada de radicais livres. Essas propriedades dependem de sua estrutura, peso molecular bem como o modo de extração e diluentes utilizados, que então diretamente relacionados ao potencial antimicrobiano dos compostos bioativos, por exemplo, o uso de alguns diluentes podem reagir com os compostos, reduzindo as interações com as bactérias, influenciando suas funções biológicas.

As propriedades antimicrobianas de muitas plantas são conhecidas desde a Antiguidade. Os chineses, por exemplo, começaram a usar plantas medicinais em terapias 5.000 anos atrás (3.000 AEC¹), os egípcios usavam plantas para a conservação de alimentos e em cerimônias de mumificação. No entanto, a primeira prova científica descrevendo suas propriedades antimicrobianas apareceu no início do século 20. Desde então, diversos óleos essenciais com fortes atividades antimicrobianas foram estudados.

Terpenoides eafenilpropanoides desenvolvem suas ações contra bactérias interagindo com as membranas celulares. Parte dessa atividade se deve à natureza hidrofóbica dos hidrocarbonetos, o que lhes permite interagir com a membrana das células e se acumular na bicamada lipídica das bactérias, ocupando um espaço entre as cadeias dos ácidos graxos. Essa interação provoca alterações na conformação nas estruturas das membranas, resultando em sua permeabilização e expansão. A desestruturação da membrana altera a estabilidade das trocas de íons através dela, provocando uma redução no gradiente de troca iônico na membrana (**Figura 1**). Além da ação direta na membrana celular, há também efeitos sobre mecanismos de replicação do DNA bacteriano, *quorum sensing* (mecanismo de comunicação bacteriano que regula formação de biofilme, fatores de virulência,

1. ANTES DA ERA COMUM.

motilidade, fixação, entre outros), metabolismo bacteriano (processos de fermentação, respiração celular), síntese de ácidos graxos e peptidoglicanos, inibição da bomba de efluxo (mecanismo de bombear antimicrobianos para fora do meio intracelular), entre outros.



↑ **Figura 1** - Mecanismo de ação antimicrobiana dos compostos bioativos na célula bacteriana.

Fonte: Adaptado de Burt, S. (2004).

c. Potencial antimicrobiano e anti-inflamatório dos compostos bioativos

O efeito antioxidante é um dos pilares para produção animal, uma vez que os radicais livres estão envolvidos em diversos processos metabólicos do organismo, – sistema imune, saúde intestinal, absorção de nutrientes, consumo de alimento, produção hormonal, reprodução e longevidade, principalmente quando falamos de matrizes submetidas à lactação e gestação constantemente.

Um dos motivos de o corpo produzir radicais livres é combater microrganismos patógenos e esse “link” do uso antimicrobianos e antioxidantes na nutrição animal é necessário, uma vez que estão diretamente relacionados com o desempenho e sanidade, refletindo nos parâmetros zootécnicos. Por exemplo, micotoxinas presente nos alimentos não só afetam os mecanismos reprodutivos como induzem ao estresse oxidativo e dano celular, de modo que microrganismos como *Lawsonia intracellularis*, *Brachyspira sp.* e *Eimerias*, podem se aproveitar, atacando as células danificadas para se multiplicar no meio.

Nesse momento em que há alta proliferação bacteriana, ao mesmo tempo que o corpo é acometido por toxinas (oriundas das micotoxinas ou dos próprios microrganismos patógenos), estresse por temperatura, início de uma nova gestação, lactação, alta densidade energética da dieta, desafios sanitários, entre outros, o organismo necessita de um aporte antioxidante e antimicrobiano, a fim de manter a homeostase e assim ser capaz de expressar ganho de peso, produção de leite, liberação hormonal, produção de oócitos, aumento de consumo, dentre outros parâmetros produtivos e reprodutivos.

Nesse contexto, os óleos essenciais com propriedades biológicas (compostos bioativos) são substâncias com alta relevância, tanto como alternativas aos antibióticos ou em combinação a eles, pois possuem propriedades antimicrobianas e coccidiostáticas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Com isso, aumentam a digestibilidade e imunidade, promovem a saúde intestinal, minimizando o efeito de bactérias patogênicas. São exemplos dos principais compostos utilizados com propriedades bioativas encontrados na literatura: óleo essencial de tomilho, orégano, cravo, canela, cúrcuma, manjeriço, menta, hortelã e compostos isolados, como eugenol, timol, carvacrol, cinamaldeído, beta-cariofileno, eucaliptol, p-cimeno, D-carvona, L-mentol, pulegona, vanilina, trans-cinamaldeído.

↓ **Tabela 4.** Principais efeitos encontrados na literatura com uso de diferentes compostos bioativos

Autores	Fase	EO	Respostas observadas
LI, S.Y. et al., 2012	Fase de creche	Mix timol e aldeído cinâmico	Aumento da capacidade imune, GMD ¹ , CA ²
LI, Y. et al., 2018	Fase de creche	Mix timol e carvacrol	GMD, CA, Aumento bactérias benéficas, redução incidência diarreia
HUI, Q. et al., 2020	Células epiteliais intestinais de suínos (<i>in vitro</i>)	Eugenol	Redução resposta inflamatória, melhora da função da membrana intestinal
VAN NOTEN, N. et al., 2020	Fase de creche	Timol α -D-glucopiranosídeo e timol	Melhora da função da membrana intestinal
YAN, L. et al., 2012	Crescimento	Eugenol e aldeído cinâmico	Estimular linfócitos, redução fecal de <i>Escherichia coli</i> e gases nocivos (NH ₃ e H ₂ S).
SU, G. et al., 2018	Fase de creche	Timol e aldeído cinâmico	Aumento atividade antioxidante, resposta imune e desempenho animal
ZHANG, S. et al., 2015	Terminação	Óleo essencial de orégano	Redução estresse de transporte e oxidação lipídica, aumento capacidade antioxidante

¹GMD = Ganho médio diário; ²CA = Conversão alimentar

d. Interações na modulação do microbioma intestinal de suínos

Os microrganismos presentes no intestino dão ao animal a capacidade de transformar produtos de difícil digestibilidade em nutrientes para absorção. Porém, existem processos ineficientes que ocasionam perdas energéticas e também prejudiciais o meio ambiente, como no caso da produção de

amônia. As vantagens de utilizar produtos com capacidade de modular a fermentação intestinal, a partir da seleção da microbiota, são disponibilizar mais nutrientes para absorção. Além disso, o aporte antioxidante para manutenção da homeostase e integridade da mucosa e parede intestinal são fundamentais para melhores respostas produtivas e reprodutivas, devido aos efeitos diretos no sistema imune, processos inflamatórios, metabolismo animal, consumo, regulação hormonal, entre outros.

Na literatura encontramos resultados com o uso de diversos compostos capazes de atuar em microrganismos patógenos e aumentar a integridade intestinal, como por exemplo:

O uso de *Origanum vulgare* e *Allium sativum* em dietas de leitão foram capazes de reduzir incidência de diarreia, redução da prevalência de *Lawsonia intracellularis* aumentando o desempenho animal; da mesma forma, uma combinação de *Thymus vulgaris*, *Origanum vulgare*, *Coriandrum* sp. e *Castanea sativa* foram capazes de reduzir a excreção fecal de *L. intracelulares* através de uma melhor reposta imune em leitões.

O uso de compostos bioativos em relação ao aumento de microrganismos benéficos, como os do grupo *Lactobacillus*, e redução de *Salmonella*, *Clostridium perfringens* e *Escherichia coli* também são observados amplamente na literatura, tanto em leitões como em estudos com aves. Outras espécies de plantas, como gengibre, cúrcuma, erva-doce, coentro, cravo, pimenta preta, menta, chá verde, alecrim, são ricas em flavonoides ou antocianinas, que apresentam alta atividade antioxidante e anti-inflamatória, sendo ferramentas determinantes em caso de infecções por enterobactérias ou eimeriose.

8.5 DFMs (*Direct-Fed Microbials*) e probióticos

O uso de microrganismos na conservação de alimentos para uso humano (produtos fermentados, curados e maturados) e animal (silagem) é conhecido há milhares de anos. Os conceitos sobre pró e prebióticos são bem documentados para a saúde humana, porém para saúde animal as informações disponíveis ainda são bastante restritas.

A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), definiu em 2001 o conceito de probióticos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro”.

Na área de produção animal, o termo DFM (*direct-fed microbials* - microrganismos de alimentação direta) foi introduzido pelo FDA (*Food and Drug Administration* - USA) em 1989 e da mesma forma que os probióticos, definidos como “uma fonte de microrganismos vivos (viáveis) de ocorrência natural”. Parte do texto da FAO/ OMS que trata do uso de probióticos e se refere ao uso como “promoção da saúde” não foi mantido nessa definição do FDA, bem como não foi permitida a inclusão como uso terapêutico.

Hoje sabemos que a microbiota intestinal saudável consiste no equilíbrio entre bactérias comensais benéficas e bactérias potencialmente patogênicas, e que a suplementação com bactérias “benéficas” causa uma resposta positiva na saúde e performance dos animais. Esse novo conhecimento sobre o uso “terapêutico” na produção animal permite o uso associado ou a substituição de antibióticos e, com isso, menor risco de transferência de resistência aos consumidores.

a. Ação dos DFMs e probióticos no intestino

A saúde intestinal é um campo complexo que ainda estamos tratando de decifrar, porém cada vez há mais evidências sustentando que o uso de probióticos na produção animal promove um intestino mais saudável. O que temos certeza até o momento, com o uso de DFMs ou probióticos, é que a resposta está diretamente relacionada com os tipos de cepas presentes no produto e a origem das bactérias utilizadas. Dentre os mecanismos de ação dos DFMs, podemos incluir secreção de substâncias antimicrobianas, adesão competitiva na mucosa e epitélio, fortalecimento da barreira epitelial intestinal e a modulação do sistema imunológico. Esses fatores isolados ou associados aumentam a imunidade através da melhora da saúde intestinal e redução de microrganismos patogênicos.

A microbiota desempenha papel fundamental na absorção de nutrientes, obtenção de energia e metabolismo de carboidratos. A melhora na eficiência alimentar se deve ao fato de que enzimas metabólicas microbianas degradam os polissacarídeos dietéticos mais complexos que não podem ser digeridos pelo hospedeiro. Elas “quebram” esses componentes em ácidos graxos de cadeia curta, contribuindo para um melhor aproveitamento do alimento e, conseqüentemente, na conversão alimentar. Além disso, contribuem para a síntese de aminoácidos essenciais e vitaminas.

Os mecanismos de ação dos DFMs/probióticos são muito amplos e vão desde a produção de ácidos orgânicos, redução das aminas tóxicas, produção de substâncias antimicrobianas, exclusão competitiva de patógenos e a produção de enzimas, como amilases, proteases, glicosidases e lipases.

A estimulação do sistema imune através da suplementação com DFMs/ probióticos espécie específicas pode ser limitada a um período de tempo ou de vida do animal e é muito dependente da espécie animal. Para um DFM ser eficiente, ele deverá ser estável durante a armazenagem, resistir aos processos de fabricação da ração, ter a capacidade de passar pelo trato digestório, chegar ao sítio intestinal e assim fazer a colonização e multiplicação nessa região.

b. Uso de DFMs e probióticos nas diferentes fases de produção

Há várias evidências de que a modulação do microbioma materno durante a gestação melhora o desenvolvimento da imunidade inata dos recém-nascidos. Por esse motivo, o uso de DFMs/probióticos deve ter início na fase de gestação. Quando manipulamos a microbiota da fêmea, a composição e a função da microbiota dos leitões após o nascimento são semelhantes às do piso, leite e superfície dos tetos das porcas. Os microrganismos dos ambientes materno e arredores podem

desempenhar um papel importante na sucessão microbiana nos leitões logo após o nascimento. Uma fêmea que foi suplementada com bactérias espécie específicas terá melhor saúde intestinal, imunológica e fornecerá via colostro melhor qualidade imunitária para a progênie.

A colonização microbiana precoce do intestino é fundamental para a saúde e o desempenho em longo prazo, especialmente nos sistemas de produção intensivos, em que os desafios sanitários e nutricionais são cada vez mais desafiadores. Os leitões são os que necessitam maior ajuda possível na formação e composição da microbiota. Nessa fase, a resposta aos DFMs é rápida e os resultados imediatos. Após o desmame, mesmo com dietas muito complexas, o trato digestório ainda não está maduro e a presença de bactérias benéficas no local favorece a manutenção da integridade intestinal.

Nos animais adultos, com ecossistemas microbianos já estabelecidos, a alteração da microbiota via uso de DFMs leva mais tempo para acontecer, mas as respostas também são positivas e persistentes.

I. **Uso nas fases de gestação/ lactação**

Várias publicações mostram que o uso de DFMs/ probióticos melhoram vários parâmetros produtivos e sanitários nas fases de gestação lactação:

- Porcas mais saudáveis têm um percentual maior de gordura e lactose no leite e, portanto, um leite mais nutritivo²;
- A qualidade da microbiota intestinal nas diferentes idades é um fator contribuinte para uma melhoria na eficiência alimentar³;
- Fêmeas com melhor condição corporal tem menor intervalo desmame- estro, maior peso da leitegada ao desmame⁴;
- A modulação do microbioma materno durante a gestação, por meio da administração de probióticos, impulsiona o desenvolvimento da imunidade inata dos recém-nascidos⁵;
- Melhoria na saúde das fêmeas durante a lactação irá reduzir a mortalidade dos leitões na lactação e também a incidência de mastite nas fêmeas⁶;
- A microbiota intestinal desempenha papéis fundamentais na absorção de nutrientes, obtenção de energia e metabolismo de carboidratos⁷.

2. ALEXOPOULUS, C. et al. 2004.

3. VIGORS, S. et al., 2016.

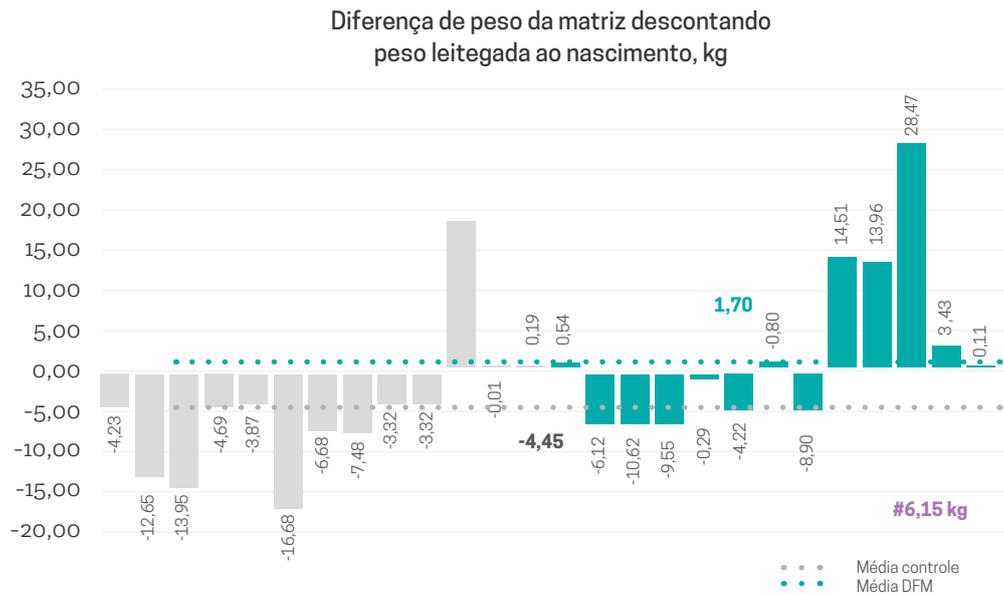
4. KRITAS et al, 2015.

5. MA et al., 2018.

6. GIOIA, BIAVATTI, 2018.

7. GREENBLUM, S. et al., 2012.

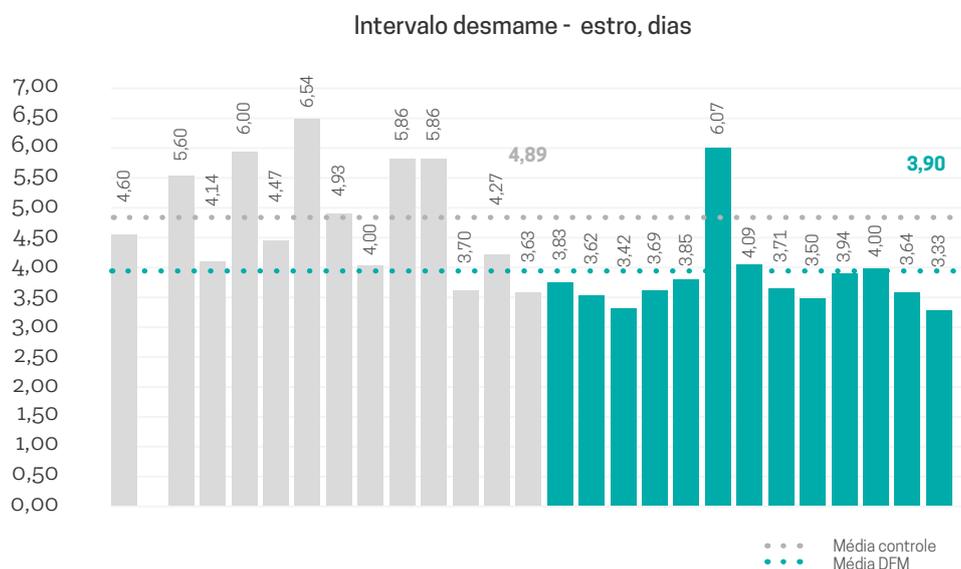
Um trabalho recente realizado no Brasil (dados não publicados) com DFMs (2 cepas de *Bacillus subtilis*) para fêmeas nas fases de gestação e lactação comprova os resultados apresentados por esses autores.



↑ **Figura 2** - Perda de peso das fêmeas do alojamento na maternidade até o desmame, com idade média de 26 dias de lactação, descontando o peso da leitegada e placenta no momento do parto.

Fonte: Dados não publicados. Zotti, E. et al. (2021)

Importante ressaltar que a menor perda de peso aconteceu sem aumento de consumo de ração. Essa observação é muito importante, porque as fêmeas que perderam menos peso ou ganharam peso na lactação tiveram menor intervalo desmame-estro.



↑ **Figura 3** - Intervalo desmame-estro de fêmeas desmamadas, com idade média de 26 dias de lactação, com e sem suplementação de DFMs.

Fonte: Dados não publicados. Zotti, E. et al. (2021)

A redução de um dia no intervalo desmame-estro tem um impacto muito grande no custo de produção. Um dia não produtivo da fêmea tem um custo aproximado de 6% no custo de produção. Importante observar que o menor intervalo desmame-estro aconteceu sem aumento no consumo de ração. Outra análise importante a ser feita é que fêmeas que entram em cio até o 5º dia pós desmame terão 0,5 leitões nascidos a mais no próximo parto. Outras publicações também mostram que fêmeas que têm menor perda de peso na lactação, ou consomem mais ração, terão leitões no próximo parto com maior uniformidade de peso e maior média de peso ao nascer.

Os leitões filhos das fêmeas suplementadas com DFMs também são beneficiados com aumento no ganho de peso, e tiveram 3 vezes menos diarreia (22,27% vs. 9,73%) e mortalidade (9,57% vs. 2,92%) durante o período de 26 dias de lactação.

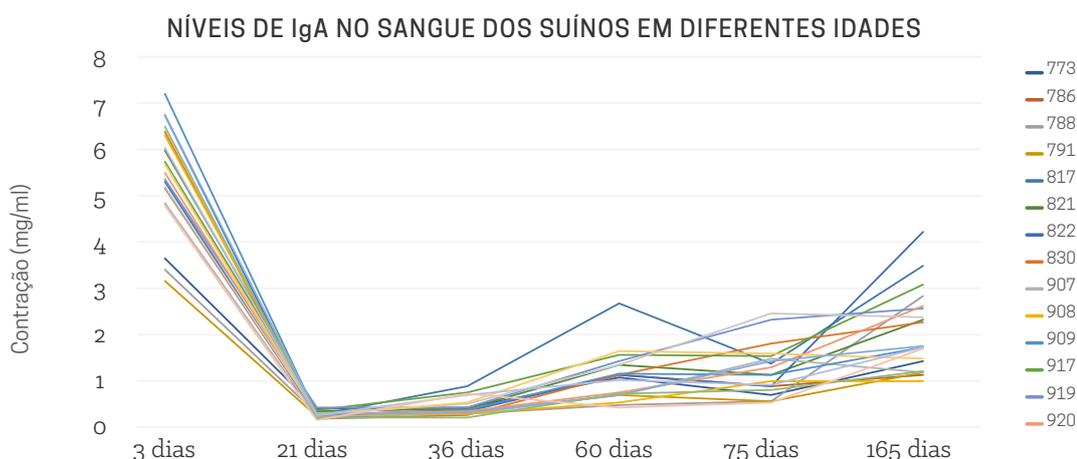
Esses resultados reforçam o conceito da importância de modular a microbiota da porca por meio da suplementação com DFMS antes e pós-parto. Leitões com menor incidência de diarreia têm menor necessidade de medicação, menor demanda de mão de obra, reduz necessidade de mães de leite e menor risco de resistência antibiótica. O bom equilíbrio da microbiota intestinal e a melhor condição corporal das porcas ajudam a explicar a melhora da performance e sanidade dos leitões lactantes.

II. Uso nas fases de creche, crescimento e terminação

Durante períodos de estresse, como o desmame ou após modificações na dieta, o equilíbrio microbiano pode ser alterado, resultando em distúrbios da microbiota comensal. Bactérias benéficas (ex.: lactobacilos, bifidobactérias, entre outros) diminuem

quando ocorrem fatores de estresse e permitem um aumento grande de bactérias patogênicas, que podem levar a manifestações clínicas ou subclínicas, diarreia, redução da taxa de conversão alimentar e desempenho de produção.

O pós-desmame é um momento muito crítico na vida dos leitões. Além da perda da mãe, dos irmãos, da dieta baseada em leite, os níveis de IgA estão muito baixos nesse momento.



↑ **Figura 4** - Con concentrações de IgA no sangue de leitões machos, que pesaram mais de 1,3 kg ao nascimento e que mamaram o colostro na mãe. As concentrações de IgA são dos mesmos animais e foram coletadas em diferentes momentos da vida até o dia anterior ao abate.

Fonte: Zotti, E. (2013).

Os dados apresentados na figura acima mostram que antes do desmame a proteção local pela imunoglobulina A (IgA) está praticamente zerada.

Esse momento é muito crítico para a microbiota, pois a troca da dieta, o estresse do desmame e a baixa imunidade irão modificar muito o ambiente intestinal. Nessa fase, o uso de DFMs será de grande valia, pois irá auxiliar o equilíbrio microbiano, melhorará a produção de ácidos orgânicos e bacteriocinas, reduzirá a inflamação e melhorará a digestibilidade da dieta. Para que isso aconteça, é importante que esses leitões sejam oriundos de mães que foram suplementadas com DFMs durante a lactação, e que os leitões continuem recebendo o mesmo produto na dieta do desmame.

Nas fases de crescimento e terminação, a microbiota já é diferente da fase pós-desmame, está estabelecida e “madura”, e a suplementação com as mesmas bactérias usadas nas fases de creche provavelmente não irá trazer o mesmo resultado obtido nas fases anteriores. Por esse motivo, sempre é importante levar em consideração, na escolha dos produtos, a origem das bactérias e a idade dos animais em que elas foram coletadas. As bactérias (DFMs/probióticos) presentes nos produtos comerciais podem ter origem de solo, leite, laboratório, outros animais, ou são espécie específica. As melhores respostas de performance e sanidade terão relação direta com qualidade das cepas utilizadas e do processo de produção e seleção empregado no desenvolvimento do produto.

Outro fator importante a ser levado em consideração na elaboração de um programa com DFMs/ probióticos é a rotação de cepas a cada tempo pois o status sanitário e os desafios mudam e a microbiota também.

8.6 Considerações finais

As descobertas de vários trabalhos científicos revelam que os eubióticos representam uma alternativa eficaz para a redução e substituição de antibióticos. Além da ação antimicrobiana, esses compostos melhoram a resposta imunológica, a integridade das mucosas e promovem o equilíbrio da microbiota.

Os acidificantes melhoram a higiene alimentar, reduzem do pH do trato digestório, inibem alguns patógenos sem afetar as bactérias benéficas, melhoram digestibilidade de nutrientes e possuem efeito antimicrobiano. Assim, a utilização de acidificantes pode promover benefícios econômicos, com maior eficiência alimentar e redução dos custos com alimentação, em menor tempo de comercialização. Os compostos bioativos promovem aumento da reposta imune e da capacidade antioxidante biológica, além do efeito antimicrobiano. O uso de DFMs e probióticos após administração de antibióticos representam uma excelente oportunidade de reposição e reestabelecimento do microbioma intestinal, além de garantir melhores condições para manutenção da eubiose.

Além disso, a elucidação e interpretação dos mecanismos de ação desses compostos são extremamente importantes, e vários resultados científicos e de campo mostram que isso já é uma realidade nos sistemas de produção. Essas novas tecnologias reduzem os desafios sanitários, melhoram a produtividade e reduzem os riscos de desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

8.7 Referências bibliográficas

AHMED, S.T. et al. Evaluation of Lactobacillus and Bacillus-based probiotics as alternatives to antibiotics in enteric microbial challenged weaned piglets. **Afr. J. Microbiol. Res.** 2014; 8(1):96-104.

ALEXOPOULOS, C. et al. Field evaluation of the efficacy of a probiotic containing *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* spores, on the health status and performance of sows and their litters. **J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)**. 2004a; 88:381-392.

BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils—a review. **Food and Chemical Toxicology**. 2008; 46(2), 446-475.

BEKHIT, A.E.D.A. et al. Oxidative processes in muscle systems and fresh meat: Sources, markers, and remedies. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**. 2013; 12(5), 565-597.

BOSI, P. et al. The influence of fat protection of calcium formate on growth and intestinal defence in *Escherichia coli* K88-challenged weanling pigs. **Anim Feed Sci Technol**. 2007; 139:170-185.

BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods; a review. **International Journal of Food Microbiology**. 2004; 94, 223-253.

DI GIOIA, D.; BIAVATI, B. Probiotics and Prebiotics in Animal Health and Food Safety. Local: Editora, 2018. E-book.

DI VITO, M. et al. Origanum vulgare essential oil vs. a commercial mixture of essential oils; in vitro effectiveness on *Salmonella* spp. from poultry and swine intensive livestock. **Antibiotics**. 2020; 9(11), 763.

FUKAE, J. et al. Butyrate suppresses tumor necrosis factor production by regulating specific messenger RNA degradation mediated through a cis-acting AU-rich element. **Arthritis & Rheumatism**. 2005; 52(9):2697-2707. doi: 10.1002/art.21258

GARCÍA, M.S; ORÚE, S.M. El proceso de colonización microbiana intestinal de los lechones durante los primeros días de vida. **NutriNews**. 2020;

GARCIA, R.M. Abordagens em saúde intestinal e aditivos para leitões jovens., Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, UFLA, Lavras-MG, 2021.

Giacomini. Impacto da microbiota na saúde intestinal e conversão alimentar. Disponível em: <<http://academiasuinablog.com/impacto-da-microbiota-na-saude-intestinal-e-conversao-alimentar>>. Acesso em: 28 jun. 2021.

GILL, R.; TSUNG, A.; BILLIAR, T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors. **Free Radical Biology and Medicine**. 2010; 48(9), 1121-1132.

GREENBLUM, S.; TURNBAUGH, P. J.; BORENSTEIN, E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, USA. 2012; 109, 594–599.

GRILLI, E. et al. Feeding a microencapsulated blend of organic acids and nature identical compounds to weaning pigs improved growth performance and intestinal metabolism. **Livest Sci.** 2010; 133:173-175.

GUGGENBUHL, P. et al. Effects of dietary supplementation with benzoic acid (VevoVital) on the zootechnical performance; the gastrointestinal microflora and the ileal digestibility of the young pig. **Livest Sci.** 2007; 108:218-221.

Han, Y.S. et al. Effects of dietary supplementation with combinations of organic and medium chain fatty acids as replacements for chlortetracycline on growth performance, serum immunity, and fecal microbiota of weaned piglets. **Livestock Science.** 2018; 216:210-2018.

HAN, Y.S. et al. Effects of dietary supplementation with combinations of organic and medium chain fatty acids as replacements for chlortetracycline on growth performance, serum immunity, and fecal microbiota of weaned piglets. **Livestock Science.** 2018; 216:210-2018.

HUI, Q. et al. Eugenol attenuates inflammatory response and enhances barrier function during lipopolysaccharide-induced inflammation in the porcine intestinal epithelial cells. **Journal of Animal Science.** 2020; 98(8), skaa245.

KIL, D.Y. et al. Effects of organic or inorganic acid supplementation on growth performance, nutrient digestibility and white blood cell counts in weanling pigs. **Asian-Aust J Anim Sci.** 2006; 19:252- 261.

KLUGE, H.; BROZ, J.; EDER, K. Effect of benzoic acid on growth performance, nutrient digestibility, nitrogen balance, gastrointestinal microflora and parameters of microbial metabolism in piglets. **J. Anim Physiol Anim Nutr.** 2006; 90:316-324.

KUANG, Y. et al. Effects of dietary combinations of organic acids and medium chain fatty acids as a replacement of zinc oxide on growth, digestibility and immunity of weaned pigs. **Animal Feed Science and Technology.** 2015; 208:145-157.

KUANG, Y. et al. Effects of dietary combinations of organic acids and medium chain fatty acids as a replacement of zinc oxide on growth, digestibility and immunity of weaned pigs. **Animal Feed Science and Technology.** 2015; 208:145-157.

KUMAR, S. et al. Fermentation products as feed additives mitigate some ill-effects of heat stress in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 95, n. 1, 2017, p. 279–290.

LAMENDELLA, R. et al. Comparative fecal metagenomics unveils unique functional capacity of the swine gut. **BMC Microbiol.** 2011; 11:103.

LAN et al 2016, QJAO et al 2015 observaram melhor GPD e CA nos leitões suplementados com 0,1% de posbióticos.

LAN, R.X. et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* supplementation in different energy and nutrient density diets on growth performance, nutrient digestibility, blood characteristics, fecal microbiota shedding, and fecal noxious gas emission in weaning pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 219, 2016, p.181-188.

LAWLOR, P.G.; LYNCH, P.B.; CAFFREY, P.J. 2005. Effect of creep feeding, dietary fumaric acid and level of dairy product in the diet on post-weaning pig performance. **Irish J. Agric Food Res.** 2005; 44:45- 55.

LI, S.Y. et al. The effect of essential oils on performance, immunity and gut microbial population in weaner pigs. **Livestock Science.** 2012; 145(1-3), 119-123.

LI, Y. et al. Intestinal microbiome-metabolome responses to essential oils in piglets. **Frontiers in microbiology.** 2018; 9, 1988.

Li, Z. et al. Effects of organic acids on growth performance, gastrointestinal pH, intestinal microbial populations and immune responses of weaned pigs. **Asian-Aust. J. Anim. Sci.** 2008; 21(2):252-261.

LIU, Y. et al. Non-antibiotic feed additives in diets for pigs; a review. **Animal Nutrition.** 2018 Jun; 4(2):113-125.

Long, S.F., Xu, Y.T., Pan, L., Wang, Q.Q., Wang, C.L., Wu, J.Y., Wu, Y.Y., Han, Y.M., Yun, C.H., Piao, X.S. 2017. Mixed organic acids as antibiotic substitutes improve performance, serum immunity, intestinal morphology and microbiota for weaned piglets. **Animal Feed Science and Technology.** 2018 Jan; 235:23-32

LONG, S.F. et al. 2017. Mixed organic acids as antibiotic substitutes improve performance, serum immunity, intestinal morphology and microbiota for weaned piglets. **Animal Feed Science and Technology.** 2018 [conforme o DOI] Jan; 235:23-32.

MANZANILLA, E.G. et al. Effects of butyrate, avilamycin, and a plant extract combination on the intestinal equilibrium of early-weaned pigs. **J Anim Sci.** 2006; 84:2743-2751.

MANZANILLA, E.G. et al. Effect of plant extracts and formic acid on the intestinal equilibrium of early-weaned pigs. **J. Anim. Sci.** 2004; 82:3210-3218.

ORNAGHI, M.G. et al. Improvements in the quality of meat from beef cattle fed natural additives. **Meat Science.** 2020; , 108059.

PEARLIN, B.V. et al. Role of acidifiers in livestock nutrition and health: A review. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition.** 2020; 104:558-569.

RADCLIFFE, J.S.; ZHANG, Z.; KORNEGAY, E.T. The effects of microbial phytase, citric acid, and their interaction in a corn-soybean meal-based diet for weanling pigs. **J. Anim. Sci.** 1998; 76:1880-1886.

RESENDE, M. et al. Benzoic acid and essential oils modify the cecum microbiota composition in weaned piglets and improve growth performance in finishing pigs. **Livestock Science**, v. 242, p. 104311, 2020.

SIDIROPOULOU, E. et al. In vitro anticoccidial study of oregano and garlic essential oils and effects on growth performance, fecal oocyst output, and intestinal microbiota in vivo. **Frontiers in Veterinary Science**. 2020; 7:420.

SINGH, K.M., Shah, T.M., Reddy, B. et al. Taxonomic and gene-centric metagenomics of the fecal microbiome of low and high feed conversion ratio (FCR) broilers. **J Appl Genetics**. 2014; 55:145-154.

SU, G. et al. Effects of plant essential oil supplementation on growth performance, immune function and antioxidant activities in weaned pigs. **Lipids in health and disease**. 2018; 17(1): 1-10.

SURYANARAYANA, M.V.A.N.; DURGA, S. Role of Phytogetic Feed Additives in Swine Production; A Review. **International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology**. 2018; 3(3):264-375.

TORRALLARDONA, D.; BADIOLA, I.; BROZ, J. Effects of benzoic acid on performance and ecology of gastrointestinal microbiota in weanling piglets. **Livest Sci**. 2007; 108:210-213.

TUGNOLI, B. et al. From Acidifiers to Intestinal Health Enhancers: How Organic Acids Can Improve Growth Efficiency of Pigs. **Animals**. 2020; 10:134.

TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**. 2006; 444:1027-1031.

VALDIVIESO-UGARTE, M. et al. Antimicrobial, antioxidant, and immunomodulatory properties of essential oils; a systematic review. **Nutrients**. 2019; 11(11):2786.

VAN NOTEN, N. et al. Effects of Thymol and Thymol -D-Glucopyranoside on Intestinal Function and Microbiota of Weaned Pigs. **Animals**. 2020; 10(2):329.

VIGORS, S. et al. Pigs that are divergent in feed efficiency, differ in intestinal enzyme and nutrient transporter gene expression, nutrient digestibility and microbial activity. **Animal**. 2016; 10:1848-1855.

VIOLA, E.S.; VIEIRA, S.L. Ácidos orgânicos e suas combinações em dietas de suínos. In: Simpósio sobre manejo e nutrição de aves e suínos. **Anais**. Cascavel: Colégio Brasileiro de Nutrição Animal, p. 153-182, 2003.

WALSH, M.C. et al. Controlling *Salmonella* infection in weanling pigs through water delivery of direct-fed microbials or organic acids. Part I: Effects on growth performance, microbial populations, and immune status. **J. Anim. Sci.** 2012; 90:261-271.

WEBER, G.M. et al. Effects of a blend of essential oil compounds and benzoic acid on performance of broiler chickens as revealed by a meta-analysis of 4 growth trials in various locations. **Poultry Science**. 2012; 91:2820- 2828. doi: <http://dx.doi.org/10.3382/ps.2012-02243>

WEBER, T.E.; KERR, B.J. 2008. Effect of sodium butyrate on growth performance and response to lipopolysaccharide in weanling pigs. **J. Anim. Sci**. 2008; 86:442-450.

WEEDMAN, S.M. et al. Yeast culture supplement during nursing and transport affects immunity and intestinal microbial ecology of weanling pigs. **Journal of Animal Science**. 2011; 89:1908–1921.

YAN, L.; KIM, I.H. Effect of eugenol and cinnamaldehyde on the growth performance, nutrient digestibility, blood characteristics, fecal microbial shedding and fecal noxious gas content in growing pigs. **Asian-Australasian journal of animal sciences**. 2012; 25(8): 1178.

YANG, Y.; LEE, K.Y.; KIM, I.H. 2019. Effects of dietary protected organic acids on growth performance, nutrient digestibility, fecal microflora, diarrhea score and fecal gas emission in weanling pigs. **Can. J. Anim. Sci**. 5 March 2019.

ZHANG, S. et al. Immunomodulatory effect of d-carvone in swiss albino mice with benzo (a) pyrene-induced lung cancer. **Pharmacognosy Magazine**. 2021; 17(73), 51.

ZHANG, T. et al. Effects of dietary oregano essential oil supplementation on the stress response, antioxidative capacity, and HSPs mRNA expression of transported pigs. **Livestock Science**. 2015; 180:143-149.



09

Relação da fábrica de ração com o uso prudente de antimicrobianos

Autores: **ROHR, S.*; ANDRADE, F.**

Contato: **stefan66br@gmail.com**

9.1 A importância do conceito de análise de risco na produção de um alimento seguro

Para a produção de um alimento destinado à alimentação animal com qualidade e segurança, é importante que se entenda o conceito de análise de risco. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), através da Norma Operacional (NO) nº 03, de 15 de junho de 2020, define e padroniza as ações do auditor fiscal federal agropecuário para fiscalização de um estabelecimento destinado à alimentação animal.

De forma resumida, o fiscal fará uso do anexo IV A para a caracterização de risco intrínseco, determinando os graus de complexidade do processo produtivo, que podem variar de 1 a 7. O resultado da avaliação das Boas Práticas de Fabricação (BPF), dar-se-á através do módulo I do anexo IV B (aplica as BPF, aplica as BPF com ressalvas ou não implementou efetivamente as BPF). No caso do uso de medicamentos ou produtos medicados, a avaliação dar-se-á através do módulo II do mesmo anexo IV B (autorizado para uso de medicamentos, apto à manutenção da autorização, apto à manutenção do uso de produtos medicados ou apto à manutenção do uso exclusivamente de medicamentos homeopáticos).

A seguir, demonstramos como cada tópico principal da fábrica está ligado a essa análise de risco.

Área externa da fábrica

Quanto à localização do estabelecimento, serão verificados aspectos de possibilidade de contaminação e acesso de pragas e pessoas, facilidade de limpeza e presença de áreas específicas e identificadas para rejeitos.

Área interna da fábrica

- a. **Edifícios e instalações:** vai contemplar piso, parede, teto, portas e janelas (e demais possíveis aberturas) e será verificada a facilidade de limpeza, o projeto em si (fluxo, dimensionamento, localização de sanitários, cobertura de áreas, *layout*), o armazenamento adequado e a questão de acesso de pragas e pessoas.

- b. Equipamentos e utensílios:** serão verificados aspectos como tipo de material, *design*, facilidade de limpeza e conservação, assim como posicionamento, dimensionamento dos equipamentos, presença e localização de medidores (quando cabível).
- c. Ventilação:** envolve ventilação natural e artificial. Será avaliado se a ventilação é suficiente para pessoas e para a adequada conservação de produtos.
- d. Iluminação:** envolve iluminação natural e artificial. Será avaliado se a iluminação é suficiente e dentro do padrão de BPF (proteção contra estilhaçamento).

Treinamento: será verificado se existe treinamento de funcionários relativo à higiene pessoal e aspectos higiênico-sanitários, com evidências de que são eficientes.

Processo produtivo: será avaliado se existe monitoramento de parâmetros, se as falhas são detectadas, se existe registro dos parâmetros e das ações corretivas, se a homogeneidade da mistura é verificada e validada, e se existem verificação com apoio laboratorial.

Limpeza/higienização de instalações, equipamentos e utensílios: será avaliado se existe a devida descrição (Procedimento Operacional Padrão - POP) e uma frequência predeterminada. No caso de drenos (quando aplicável), será avaliado se atendem às normas de BPF (com tampa, sifonados). No caso da higienização de utensílios, serão avaliadas a localização, limpeza e conservação.

Higiene e saúde do pessoal: serão verificados hábitos de higiene pessoal e durante a operação, e se existe a devida descrição (POP). No caso de lavatórios e sanitários, será avaliado se atendem às normas de BPF (localização, limpeza, conservação e acessórios).

Potabilidade da água e higienização do reservatório: quando aplicável, serão verificados a obtenção da água, a limpeza do reservatório, o controle da potabilidade e se está descrito (POP).

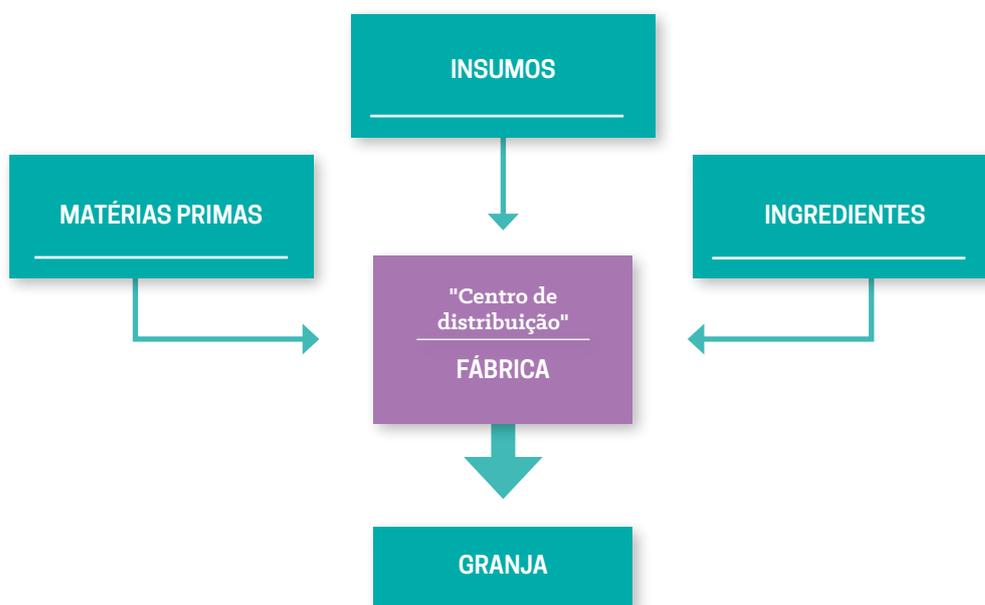
Controle integrado de pragas: será verificado se está devidamente implantado, se é eficiente, com registro e se está descrito (POP).

Produção de ração com produto medicado ou com medicamento: quando aplicável, serão verificados se existe a devida autorização para tal, se existem processos descritos e eficientes para evitar a contaminação cruzada, se existe monitoramento laboratorial da eficiência da limpeza e do controle da contaminação cruzada e se os medicamentos usados são licenciados no MAPA e se o fornecedor do produto medicado é autorizado para tanto.

9.2 Relação da fábrica de ração com a inocuidade de alimentos, uso racional de antimicrobianos e bem-estar único

Uma vez que a fábrica de ração não é uma entidade isolada nem atendida somente por profissionais de uma única área de atuação, nos parece importante abordar a questão da relação da mesma com as áreas de inocuidade de alimentos, de uso racional ou prudente de antimicrobianos e de bem-estar único, levando em consideração todos os atores envolvidos.

Inicialmente, devemos ter em mente que a fábrica se equipara a um “centro de distribuição”, no sentido de que é abastecida com produtos, insumos e matérias-primas por parte de um fornecedor ou de produção própria (no caso de milho, por exemplo) e, atuando como cliente nesse momento (Figura 1). De outra parte, a fábrica produz ração para suínos e envia para a granja e, neste momento, atuando com fornecedora. Aqui se estabelece uma relação de cliente-fornecedor (granja/fábrica) interna.



↑ **Figura 1** - Relação cliente/fornecedor
 Fonte: Rohr, S. (2021).

Ademais, temos diferentes profissionais atuando direta ou indiretamente na fábrica e na granja, tais como, responsável técnico, veterinários, consultores, nutricionistas, fornecedores, fiscais e a própria equipe, cada um no seu modo de operar, na sua função e em momentos distintos.

Para fins de alinhamento, quando falamos em inocuidade do alimento e, neste caso, ração para suínos, estamos nos referindo em primeiro lugar de segurança do alimento, mas também qualidade. Estas, mais adiante na cadeia, se transformam em segurança alimentar e qualidade para o consumidor da carne suína.

No caso do uso racional de antimicrobianos, queremos dizer o uso prudente, consciente e quando necessário para combater uma ocorrência sanitária. O uso racional ou prudente significa também entender e respeitar as implicações dessa prática na resistência aos antimicrobianos, monitorada globalmente pela Organização Mundial da Saúde Animal (OIE, sigla para o nome original, em francês, Office International des Epizooties) e gerida nacionalmente por legislação própria pelo MAPA e Ministério da Saúde, com o objetivo de preservar o mercado global e a saúde humana. A **Figura 2** apresenta um material oficial sobre o assunto.



↑ **Figura 2** - Regra dos cinco "somentes"

Fonte: OIE (2020)

No caso de fábricas de ração de produtor rural sem fins comerciais e que produzem exclusivamente para consumo próprio e pretendem manipular somente os premixes, núcleos ou concentrados com medicamento de uso veterinário, as mesmas devem observar o seguinte:

- O estabelecimento deve requerer ao MAPA o cadastro para a fabricação de produtos com medicamento veterinário. (Art. 20 § 1º e 2º da IN 65);
- O requerimento deverá estar acompanhado de uma declaração na qual conste que o estabelecimento possui capacidade de fabricar rações com medicamento de uso veterinário, a partir de premixes, núcleos ou concentrados com medicamento de uso veterinário, e tem implementado procedimentos para a prevenção da contaminação cruzada e para a mistura homogênea dos produtos;

- Esse cadastramento deverá ser através de comunicação enviada à Superintendência Federal de Agricultura (SFA) do Estado em que se localiza a propriedade e fica dispensado da exigência de auditoria prévia pelo serviço de fiscalização.

Por último, quanto ao bem-estar único, devemos ter em mente que o bem-estar é para todos, ou seja, todas as espécies animais, incluindo o suíno, mas também os humanos. No caso da suinocultura, existe no Brasil a Instrução Normativa nº 113, de 16 de dezembro de 2020, publicada pelo MAPA, que estabelece as boas práticas de manejo e bem-estar animal nas granjas de suínos de criação comercial. A mesma está em vigor desde 1º de fevereiro de 2021.

Dito isso, fica clara a importância de todos os envolvidos citados acima terem entendimento e conhecimento sobre esses três assuntos, a fim de poderem atuar de forma eficiente, de forma conjunta e interativa. Isso significa atuar com uma visão global, entendendo como a fábrica e cada profissional estão inseridos nesse todo. Na prática, isso pode se traduzir em compartilhar informações e atuar sempre considerando a existência e a contribuição dos demais profissionais envolvidos. Vale ressaltar que é responsabilidade destes estarem sempre atualizados em relação às bases legais vigentes e suas eventuais alterações.

9.3 Processo de limpeza das instalações, equipamentos e utensílios

a. Instalações

Para facilitar as operações de limpeza das instalações, deve existir espaço adequado para o armazenamento de ingredientes embalados (ex.: sacaria, barricas), bem como para a produção de ração e/ou premix. Os equipamentos devem estar dispostos dentro das instalações de forma a permitir a limpeza de forma adequada. Neste aspecto, a indicação de um fluxo de produção unidirecional (**Esquema 1**) contribui de forma significativa para este processo. Recomenda-se que as instalações físicas sejam de construção sólida (alvenaria, estrutura metálica) e sanitariamente adequada (superfícies lisas, sem reentrâncias ou frestas), uma vez que isso facilita a limpeza.

↓ **Esquema 1** - Área de produção com fluxo unidirecional.



Fonte: ABCS (2019).

Na área de produção, estruturas e acessórios suspensos (ex.: passarelas, escadas, roscas, esteiras) devem ser instalados de forma que não dificultem as operações de limpeza.

É indicado que o piso da área de produção também seja de material de fácil limpeza, com caimento no sentido de dentro para fora (área interna para área externa) e, se necessário, com uma grelha ao longo do portão (na paralela). Na área de produção não devem existir ralos. Caso seja necessário, os mesmos devem ser sifonados e com tampa.

Da mesma forma, as paredes e portões devem ser lisos, sem frestas ou rachaduras e de fácil limpeza (**Figura 3**).



↑ **Figura 3** - Paredes lisas.

Fonte: ABCS (2019).

Sugere-se que o teto e as instalações aéreas sejam de estrutura de fácil limpeza e que não favoreçam a condensação (diferença de temperatura interna/externa) na parte interna do telhado, no caso da presença de equipamentos que usem vapor e gerem calor, tais como extrusoras ou peletizadoras.

b. Equipamentos e utensílios

Indica-se que todos os equipamentos (ex.: paleteira, moinho, balança, misturador, elevador, roscas) e utensílios (ex.: relógio, concha, espátula, escova de aço, balde e vassoura) utilizados nos locais de processamento, e que entram em contato direto ou indireto com o alimento, sejam confeccionados em material atóxico, preferencialmente de metal ou plástico, que não transmitam odores e sabores, que sejam resistentes à corrosão e capazes de suportar repetidas operações de limpeza. Os paletes/estrados podem ser de madeira, desde que estejam em bom estado de limpeza e de conservação.

Recomendam-se equipamentos e utensílios com as superfícies lisas, sem frestas e outras imperfeições. O ideal é que sejam desenhados, construídos e instalados de modo a permitir uma fácil limpeza. É importante ressaltar que podem existir partes internas dos equipamentos que precisem igualmente ser limpas. Para tal, é necessário acesso, como portinholas de fácil abertura (seta amarela) e deve ser possível a visualização (seta vermelha) das partes internas (Figura 4).



↑ **Figura 4** - Portinholas para visualização e limpeza.

Fonte: Acervo Neo Consulting (2021).

c. Sobre o processo de limpeza

Com a finalidade de minimizar a contaminação cruzada dos produtos destinados à alimentação animal, toda área de processamento, equipamentos e utensílios, devem ser limpos ao término da jornada de trabalho ou com a frequência que se fizer necessária. Os colaboradores devem ser treinados para a correta execução dessas tarefas e devem ter pleno conhecimento dos perigos e riscos de contaminação cruzada.

Recomenda-se implantar a cultura de “não sujar” ao invés de “limpar a todo instante”. Isso inclui a constante identificação de pontos geradores de poeira (ex.: descarga de grãos, moinho, pré-limpeza, misturador, furos e vazamentos em roscas e elevadores, produção de premix) e sujidades, adotando uma imediata adequação ou correção. Ainda, pode-se consultar o responsável pela nutrição sobre substitutivos dos ingredientes que geram muito pó durante o manuseio como, por exemplo, o caulim.

Os processos de limpeza da instalação (piso, portas, portões, paredes, etc) podem ser realizados por meio de varredura, raspagem e escovação (**Figura 5**). O uso de ar comprimido não é indicado, uma vez que gera uma nuvem de poeira e espalha o pó ainda mais.

O ideal é que toda a área esteja sempre limpa e organizada, proporcionando um melhor ambiente de trabalho, segurança ao(s) operador(es) e menor atividade microbiana e de parasitas.

Não se indica o uso de água para as operações de limpeza na área de produção, para evitar umidade. Para aqueles utensílios que precisam ser lavados periodicamente (ex.: recipientes plásticos, conchas), indica-se a existência de um local específico para tal, de preferência na área externa (**Figura 6**). Após limpos e secos, os utensílios podem retornar ao seu local de origem dentro da fábrica e serem guardados de forma organizada e em local predeterminado e identificado.



↑ **Figura 5** - Limpeza por meio de varredura

Fonte: ABCS (2019).



↑ **Figura 6** - Local de limpeza de utensílios.

Fonte: Acervo Neo Consulting (2021).

Conforme mencionado acima, ter em mente que certos equipamentos (ex.: elevadores, silos, misturador) têm uma parte externa e uma parte interna, ou estão contidos em calhas ou em estruturas tubulares (ex.: roscas, redlers, drags, elevadores de caneca, correias/esteiras). Especial atenção deve ser dada à limpeza da parte interna, uma vez que esta é altamente suscetível ao acúmulo de poeira e resíduos de produtos e ração. Periodicamente, raspar e ou escovar as roscas e os elevadores, bem como as respectivas partes que os contêm.

Os silos devem ser varridos internamente dentro de uma frequência preestabelecida. Observar que as partes inferior e superior dos silos são as mais críticas para acumular poeira e resíduos, sobretudo a última, devido ao formato cônico.

Quanto à frequência das tarefas de limpeza, indica-se adequá-las (diária, semanal, mensal) à realidade de cada fábrica de ração e à necessidade de cada etapa do processo, uma vez que isso varia entre as fábricas.

No processo de limpeza, não esquecer que os veículos que atendem à fábrica (ex.: caminhão, trator e carreta, pá carregadeira, empilhadeira), para a movimentação de produtos e transporte/distribuição de ração, precisam ser lavados e ou desinfetados periodicamente (de acordo com a necessidade e realidade de cada fábrica/granja).

Todos os produtos de limpeza e desinfecção (por exemplo, para sanitários, vestiário, sala de controle, quando existir), devem ser registrados pelo órgão competente e o comprador da granja ou da fábrica de ração deve ser orientado nesse sentido. Além disso, tais produtos devem ser guardados em local específico, identificado, e que não tenha contato direto com a área de produção.

Sobre o correto processo de limpeza no caso da produção de rações com medicamento ou produto com medicamento de uso veterinário (premixes, núcleos ou concentrados), verificar em “Prevenção da contaminação cruzada” mais adiante neste capítulo.

9.4 Controle integrado de pragas

As principais pragas em se tratando de fábricas de ração são os roedores (rato, ratazana, camundongo e até roedores silvestres), pássaros (em especial pombos, mas também pardais, etc.) e insetos.



↑ **Figura 7** - Ponto de iscagem de CIP.

Fonte: ABCS (2019).

Uma vez que essas pragas colocam em risco a qualidade e a segurança dos alimentos, é necessário combatê-las através de um controle integrado de pragas (CIP). Deve existir uma pasta (arquivo) para o CIP com toda documentação pertinente, como, por exemplo: croqui da fábrica com pontos de iscagem (**Figura 7**), planilha de inspeção, ficha dos produtos. Os produtos utilizados para o CIP devem ser devidamente registrados no órgão competente, rotulados com informações sobre sua toxicidade e emprego (devem ser especificados local de uso e forma de aplicação). Os mesmos devem ser armazenados em área específica e separados da área de produção da fábrica.

O programa pode ser executado por colaborador(es) da própria fábrica (nesse caso precisam ser treinados para tal) ou idealmente (a experiência prática demonstra isso), por empresa terceirizada e especializada contratada para esse fim. O principal é que o CIP seja eficaz e aplicado de forma preventiva e contínua.

Mesmo com o CIP sendo de responsabilidade de empresa especializada contratada, o colaborador ou a equipe da fábrica deve inspecionar periodicamente as áreas circundantes e os envolvidos devem ser orientados a observar e eliminar as condições favoráveis ao aparecimento de pragas, que são os “quatro As”: acesso (portas e/ou portões e/ou janelas abertas), água (empoçada, vazamentos etc.), alimento (resíduos de ração e/ou produtos) e abrigo (lixo, resíduos e materiais em desuso que sirvam de esconderijo). Ou seja, as vias de circulação e arredores das instalações da fábrica devem ser mantidas livres de entulhos, lixo, ou qualquer material que propicie o estabelecimento e o desenvolvimento de pragas. Além disso, buscar impedir e monitorar constantemente a entrada de animais (ex.: cães, gatos) nas áreas internas e externas dentro do perímetro da fábrica.

9.5 Controle de resíduos e efluentes

Quando falamos de controle de resíduos e efluentes, é importante que se esclareça que sempre vai existir o resíduo sólido nas fábricas de ração. No caso do efluente advindo da produção, este só vai existir quando na fábrica existir ração em que a água faz parte da fórmula, ou em caso de uso de equipamento em que a água faz parte do processo, como extrusora ou peletizadora. Lembramos que o controle de resíduos e efluentes contribui para a eficiência do controle integrado de pragas apresentado anteriormente.

Resíduo pode ser caracterizado como “o que sobra de uma atividade qualquer. Os resíduos sólidos são os de disposição inviável na rede de esgoto ou de lançamento na atmosfera” (adaptado de Logarezzi, A.).

Na realidade das fábricas de ração para suínos para uso próprio, o mais comum é não existirem efluentes. O que pode existir são efluentes de um bebedouro para os colaboradores na área interna da fábrica, ou de um local para higienização das mãos ou utensílios que porventura estejam dentro da área de produção. Nesse caso, os respectivos efluentes devem ser destinados a uma rede de esgoto. Quando existirem instalações sanitárias para a fábrica ou em comum com a granja, mais uma vez os efluentes devem ser destinados à rede de esgoto.



Para recolher na rotina o resíduo sólido (ex.: lixo plástico, papel, varredura, metal) gerado durante a fabricação de ração, deve existir uma lixeira (metálica ou plástica) identificada, com tampa de acionamento por pedal e, preferencialmente, forrada internamente por saco de lixo plástico (**Figura 8**). Ela deve estar localizada estrategicamente dentro da área de produção, para facilitar o acesso.



Figura 8 - Modelo adequado de lixeira.

Fonte: ABCS (2019).

Os resíduos precisam ser removidos sempre que necessário ou, no mínimo, diariamente. Todas as embalagens (sacaria, barricas etc.) dos produtos usados na produção de ração devem ser recolhidas ao longo da rotina diária.

Diariamente ou sempre que necessário, destinar todo esse material citado a um local predeterminado. Recomenda-se definir um local específico na área externa da fábrica (**Figura 9**), preferencialmente coberto, delimitado e identificado (pode ser uma área em comum com a granja), para a posterior destinação adequada, de acordo com cada tipo de resíduo sólido (ex.: recolhimento por empresa especializada, aterro sanitário, reciclagem, possível venda). Sugere-se consultar o fornecedor responsável pelo recolhimento dos resíduos sobre qual a destinação indicada e necessária para cada tipo de resíduo. Isso permite também planejar uma possível segregação prévia dos mesmos.



Figura 9 - Exemplo de área coberta para recolhimento de resíduos

Fonte: ABCS (2019).

Quando existir na fábrica armazenamento (seja em tanques, bombonas ou em baldes) e uso de óleos (ex.: soja, peixe), sebo ou banha (para esses dois últimos, lembrar do processo de derretimento), consultar a legislação ambiental e trabalhista quanto aos cuidados necessários (ex.: área com tanque de retenção, possível uso de combustível para fogo, localização para o derretimento), em função da possibilidade de vazamentos, com conseqüente sujeira, e de questões de segurança (fogo, fumaça).

Para aqueles que necessitem de um aprofundamento maior nessa área, existe a Lei Federal nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, que institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), altera a Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998, e dá outras providências.

9.6 Normas importantes para fábrica de rações

É preciso estar atento a toda legislação que diz respeito à fábrica de ração de uma granja de suínos. É importante que se tenha certeza de estar sempre acessando a legislação atualizada, ou seja, com suas possíveis alterações, atualizações ou substituições.

Mais abaixo estão listadas as principais normas vigentes do MAPA relacionadas à fábrica de ração. Toda a legislação da alimentação animal pode ser consultada no link <https://www.gov.br/agricultura/pt-br//assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/legislacao-alimentacao-animal>.

Devido a diferentes terminologias usadas regionalmente referentes às etapas do processo de fabricação ou a determinados componentes das rações, primeiramente estão descritos com detalhe algumas palavras e termos importantes encontrados em algumas das normas, para que se tenha uma melhor compreensão quando da consulta e leitura das mesmas (adaptado da IN 04 e IN 65 do MAPA e/ou manual “Gestão do alimento seguro”, do Sindirações).

Ingrediente: é toda substância que, tendo sido avaliada quanto às suas propriedades, é utilizada na alimentação animal, observando-se a seguinte classificação:

- De origem vegetal: grãos, farelos, óleos;
- De origem animal: farinhas, óleos e gorduras;
- De origem mineral: macrominerais (calcário, fosfato bicálcico).

Aditivos: toda substância ou preparado de substâncias que tenham ou não valor nutritivo, adicionada intencionalmente aos produtos destinados à alimentação animal, com a finalidade de conservar, intensificar, potencializar ou modificar suas propriedades desejáveis e suprimir as propriedades indesejáveis, ou melhorar o desempenho do animal, a exemplo de adsorvente, palatabilizante, flavorizante, dentre outros.

Concentrado: mistura de ingredientes, que, adicionada a um ou mais componentes em proporções adequadas e devidamente especificadas pelo fabricante do concentrado, constitui uma ração animal.

Núcleo: mistura de minerais e vitaminas essenciais ao desempenho produtivo e reprodutivo dos animais. Deve ser misturado com fontes proteicas (farelo de soja) e fontes energéticas (milho moído). A proporção será definida pelo fabricante, visando atender às exigências nutricionais de cada etapa de vida do suíno.

Premix: pode ser mineral (pré-mistura de microminerais), vitamínico (pré-mistura de vitaminas) ou mineral-vitamínico. A sua adição à ração dependerá de sua concentração de nutrientes. É necessária a adição de macrominerais, como cálcio, fósforo e sódio, na hora da mistura dos ingredientes com as fontes apropriadas e na proporção correta, evitando deficiências nutricionais.

Medicamento de uso veterinário: produto de uso veterinário, com indicação de administração de uso via alimentação animal, destinada à prevenção, cura ou ao tratamento das doenças dos animais.

Produtos com medicamento: rações, suplementos, premixes, núcleos ou concentrados que contenham produto de uso veterinário, para emprego em animais de produção.

Categoria animal sensível: categoria animal para qual a contaminação residual de determinado medicamento veterinário representa risco à saúde ou risco de violação dos limites máximos de resíduo na carne, tais como suínos para abate em fase final de criação.

Período de carência: intervalo de tempo que vai do último dia de ingestão do ativo (nesse caso, na ração), até o momento em que os tecidos ou produtos provenientes dos animais medicados possam ser ingeridos pelo ser humano.

Contaminação: presença de substâncias ou agentes estranhos de origem biológica, química ou física que sejam considerados nocivos para saúde dos animais.

Contaminação cruzada: contaminação de produto destinado à alimentação animal com outro produto, durante o processo de produção ou gerada pelo contato indevido com ingrediente, insumo, superfície, ambiente, pessoas ou produtos contaminados, que possam afetar a inocuidade do produto.

Sequência de fabricação: descrição onde se define uma sequência prioritária de fabricação de produtos numa mesma linha de equipamentos, com o objetivo de reduzir a possibilidade de contaminação cruzada.

Batida de ração: produto obtido em um ciclo de fabricação no misturador, sob as mesmas condições e tendo como característica a homogeneidade. Dependendo da capacidade do misturador e do volume de ração solicitado, um mesmo pedido de ração pode ser composto por várias batidas de ração.

Limpeza: remoção de qualquer tipo de resíduo indesejável. É a eliminação de terra, restos de alimentos, pó, sujidades, gorduras ou outros materiais indesejáveis.

Limpeza de linha: procedimento adotado para linha de equipamentos e aplicado após a fabricação de produto com medicamento veterinário, afim de promover a redução da contaminação residual na batida de ração subsequente. Inclui as limpezas físicas, com uso de utensílios e o flushing.

Flushing: procedimento de limpeza que consiste em circular na linha de equipamentos compartilhados, produto (flush) para promover a eliminação ou redução da contaminação residual em batida de ração subsequente.

Conformidade: atendimento às especificações de qualidade, segurança e inocuidade descritos nos compêndios de referência e legislação pertinente.

Coefficiente de variação (CV): mostra as variações encontradas entre as diversas determinações obtidas numa mesma amostra. É uma medida padronizada de dispersão de uma distribuição de probabilidade. Usualmente é expresso em percentual.

Procedimento Operacional Padrão – POP: é a descrição pormenorizada e objetiva de instruções, técnicas e operações rotineiras a serem utilizadas na fábrica de ração, visando à proteção, à garantia de preservação da qualidade e da inocuidade das matérias-primas e produto final, e a segurança dos manipuladores.

Pragas: insetos, roedores e pássaros, capazes de contaminar direta ou indiretamente os alimentos.

9.7 Normas vigentes

Estão apresentadas em ordem cronológica e com um breve descritivo de seu conteúdo principal:

- **Instrução Normativa nº 65 de 21 de novembro de 2006 (MAPA):** aprova regulamento técnico sobre os procedimentos para a fabricação e o emprego de rações, suplementos, pre-mixes, núcleos ou concentrados com medicamentos para os animais de produção;
- **Instrução Normativa nº 04 de 23 de fevereiro de 2007 (MAPA):** regulamenta as boas práticas de fabricação para estabelecimentos fabricantes de produtos destinados à alimentação animal.
- **Decreto nº 6.296, de 11 de dezembro de 2007:** dispõe sobre a inspeção e a fiscalização obrigatórias dos produtos destinados à alimentação animal (atribuição do MAPA);
- **Instrução Normativa nº 17, de 07 de abril de 2008 (MAPA):** proíbe a fabricação, na mesma planta, de produtos destinados à alimentação de ruminantes e de não-ruminantes;
- **Instrução Normativa nº 17, de 15 de abril de 2020 (MAPA):** procedimentos de registro, cadastro, etc., definidos no Decreto nº 6292, passam a ser por via eletrônica no sistema do MAPA;
- **Norma Operacional nº 03, de 15 de junho de 2020 (MAPA):** aprova os modelos de formulários utilizados na fiscalização de estabelecimentos de produtos destinados à alimentação animal, bem como os manuais para seus preenchimentos;
- **Instrução Normativa nº 51, de 03 de agosto de 2020 (MAPA):** estabelece os critérios e procedimentos para a fabricação, fracionamento, importação e comercialização dos produtos dispensados de registro para uso na alimentação animal;
- **Instrução Normativa nº 110, de 24 de novembro de 2020 (MAPA):** publica a lista de matérias-primas aprovadas, como ingredientes, aditivos e veículos para uso na alimentação animal;
- **Instrução Normativa nº 03, de 25 de janeiro de 2021 (MAPA):** estabelece os ingredientes e aditivos autorizados para uso na alimentação animal e dá outras providências.

Reforça-se que é responsabilidade dos envolvidos estarem sempre atualizados em relação às bases legais vigentes e suas eventuais alterações. Para demonstrar o quão dinâmico e real que tal fato é, seguem legislações que alteram o conteúdo ou prorrogam aquelas listadas acima:

- **Instrução Normativa n° 14, de 06 de julho de 2016 (MAPA):** altera o item 8.3 da IN 04 e os anexos I, II e III da IN 65;
- **Instrução Normativa n° 01, de 23 de janeiro de 2018 (MAPA):** altera o Art. 1º, o § 1º do Art. 6º e o Art. 19 do Anexo I; o subitem 2.1, item 2 do Anexo II e os Anexos III e IV da IN 14;
- **Instrução Normativa n° 27, de 20 de abril de 2020 (MAPA):** altera o § 2º do Art. 18 do Anexo I da IN 65 e os itens 10.1, 10.2 e 10.3 do Anexo I e Anexo II da IN 04;
- **Instrução Normativa n° 60, de 10 de julho de 2020 (MAPA):** altera a Instrução Normativa n° 17, de 15 de abril de 2020, que estabelece procedimentos para cadastro de estabelecimentos e produtos destinados à alimentação animal e dá outras providências;
- **Instrução Normativa n° 64, de 15 de julho de 2020 (MAPA):** prorroga o prazo para adequação ao Artigo 4º da IN 14, de 15 de julho de 2016.

Deve-se estar atento também, além daquelas legislações do MAPA, a legislação ambiental (Ministério do Meio Ambiente), Corpo de Bombeiros Municipal, trabalhista (Ministério do Trabalho) e possíveis normas municipais que podem conter normas ligadas à fábrica de ração.

9.8 Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas e embalagens

A produção de rações segue as regras de um mercado competitivo, que exige redução no custo sem que haja comprometimento da qualidade do produto final. Por isso, é desejável que um estabelecimento produtor de rações possua controle na qualidade dos ingredientes recebidos e garanta também a qualidade dos alimentos produzidos (BELLAVIER; NONES, 2000).

A empresa deve determinar e aplicar critérios para a avaliação, seleção, monitoramento de desempenho e avaliação/reavaliação de fornecedores externos, baseados na sua capacidade de prover produtos (ração de suínos) de acordo com seus requisitos. Baseados nesses requisitos, as matérias-primas utilizadas na fabricação da ração deverão ter determinados padrões de qualidade. Como exemplo de uma matéria-prima importante (milho), podemos citar os padrões desejados conforme a seguir e na **Figura 10**.

9.9 Padrão para milho

Grãos ardidos: correspondem aos grãos ou pedaços de grãos que perderam sua coloração característica ou que já estão em processo de fermentação. Soma-se os grãos ardidos aos brotados e juntos são permitidos até 6% do total da amostra;

Grãos brotados: são os grãos ou pedaços de grãos que apresentam germinação visível. Somam-se grãos brotados e ardidos e juntos são permitidos até 6% do total da amostra;

Grãos carunchados: são aqueles grãos com a presença de furos ou infestações de insetos vivos ou mortos, sendo permitidos até 1% do total da amostra;

Grãos chochos: são grãos desprovidos de massa interna, de aparência enrugada devido ao seu desenvolvimento fisiológico incompleto, sendo permitidos até 1% do total da amostra.

Grãos contaminados: grãos misturados com outros materiais ou outras matérias-primas, como: sorgo, milheto, etc., sendo permitidos até 1% do total da amostra;

Grãos mofados: grãos inteiros ou quebrados que apresentam, totalmente ou em parte, fungo (bolor) visível a olho nu. Não é desejável que esse tipo de grão seja encontrado, pois atesta o mau armazenamento dos grãos;

Grãos quebrados: são pedaços de grãos. São também classificadas as impurezas e fragmentos (presença de 1,5% até 2,0%) como sendo os detritos do próprio milho, bem como os grãos ou fragmentos que ultrapassam a peneira.

Os valores nutricionais esperados para estes grãos são: proteína bruta (7%), extrato etéreo (3%) e matéria mineral (1,5%).

Toda a amostra coletada deve ser guardada de três a seis meses em uma sala de contraprova.



↑ **Figura 10** - Principais defeitos encontrados no grão de milho: (A) Ardidos; (B) Brotados; (C) Carunchados; (D) Chochos; (E) Contaminados; (F) Mofados; (G) Quebrados; (H) Impurezas e (I) Milho sadio.

Fonte: Senar (2017).

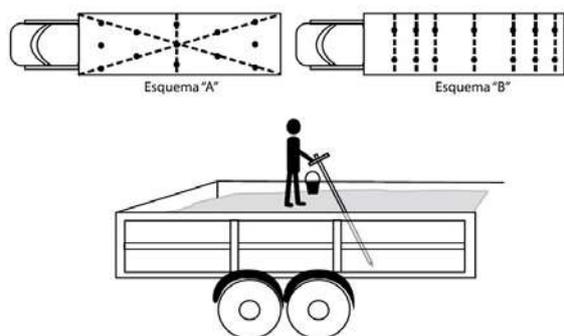
O setor de compras deve ter uma lista atualizada de todas as matérias-primas utilizadas. O mesmo deve enviar uma checklist de qualificação para seus fornecedores para aprovação. Essa checklist deve conter critérios de avaliação, como envio de amostras para validação dos resultados de análises, registros nos órgãos competentes, existência de POPs implantados etc.

Todos os fornecedores deverão retornar com esse documento respondido e assinado para estarem aptos a fornecer. O setor responsável irá avaliar as respostas e validar a qualificação. Esse documento deve ser renovado anualmente, garantindo que as informações nele preenchidas estão de acordo com a validação inicial.

9.10 Controle de matérias-primas

Cada fábrica deve estabelecer um plano de amostragem de controle físico, químico e microbiológico das matérias-primas. Desse modo, o setor responsável deve determinar o número de coletas e os locais. Para aumentar a chance de obtenção de uma amostra representativa, recomenda-se que a amostra seja constituída por subamostras de 10 pontos distintos, seja em caminhões, silos etc.

As coletas de ingredientes devem ser realizadas na chegada da fábrica de acordo com as Figuras 11 e 12 abaixo.



↑ **Figura 11** - Coletas de ingredientes devem ser realizadas na chegada da fábrica.

Fonte: Cedido por Trouw Nutrition/Fernanda de Andrade (2021)



↑ **Figura 12** - Análises visuais na matéria-prima.

Fonte: Cedido por Trouw Nutrition/Fernanda de Andrade (2021)

Previamente à descarga das matérias-primas, as mesmas devem ser conferidas, observando se nos documentos enviados constam: rotulagem, data de fabricação e validade, número do lote, níveis de garantia, dados do fornecedor e registro do produto em órgão competente. Posteriormente são realizadas análises visuais na matéria-prima, a fim de verificar a integridade da sacaria, a presença de materiais estranhos, infestações por insetos, odores anormais, mudança de coloração.

Assim, qualquer desvio no processo de fabricação da ração ou perda de desempenho nas granjas de suínos pode ser rastreado e identificado quanto à possível causa.

Além da inspeção visual, devemos estabelecer uma monitoria mensal desses ingredientes. Esse processo valida as informações enviadas pelos fornecedores. Em caso de resultados fora dos padrões estabelecidos, devemos enviar uma notificação ao fornecedor ou mesmo rejeitar o lote do ingrediente. Para evitar transtornos de devoluções de cargas, os ingredientes deveriam ficar separados até a validação desses resultados. Entretanto, essa conduta pode se tornar extremamente onerosa.

9.11 Embalagens

Todo o material empregado na embalagem deverá ser armazenado em locais identificados, separado do produto final e em condições adequadas de limpeza. O material deve ser apropriado para o produto que vai ser embalado e para as condições previstas de armazenamento, não devendo transmitir ao produto substâncias indesejáveis. O material de embalagem deverá ser satisfatório e conferir proteção apropriada contra a contaminação.

As embalagens ou recipientes deverão ser limpos e de primeiro uso. Sempre que possível, as embalagens ou recipientes deverão ser inspecionados imediatamente antes do uso, com o objetivo de que se assegure o seu bom estado e, se necessário, proceder à limpeza. Quando lavados, devem ser secos antes do uso. Na área de embalagem ou envase só deverão permanecer as embalagens ou recipientes necessários para uso imediato.

9.12 Higiene e saúde do pessoal

Higiene é o conjunto de normas e condutas que as pessoas devem seguir para garantir a qualidade do processo produtivo. Caso tais normas não sejam cumpridas, podem influenciar negativamente na qualidade final da ração.

Em um processo produtivo de fabricação de rações, precisamos estabelecer etapas de acompanhamento dos colaboradores para que possamos garantir que a ração que está sendo produzida não sofra influência física, química ou microbiológica.

Nas áreas de manipulação de matérias-primas ou produtos, deverá ser proibido todo ato que possa originar uma contaminação dos produtos, como comer, mascar chicletes ou palitos de dentes, fumar e cuspir. Todos os colaboradores devem evitar a prática de atos não higiênicos, como coçar a cabeça, introduzir os dedos nas orelhas, nariz e boca, ou outras práticas anti-higiênicas. Cigarros, lápis e outros objetos não devem ser colocados atrás das orelhas.

a. Saúde do pessoal

O candidato a um emprego num estabelecimento elaborador/industrializador de alimentos para consumo animal ou de seus insumos, somente deve ser admitido após exame médico adequado.

As pessoas que sabidamente, ou que se suspeite, que padeçam de alguma enfermidade ou mal

que possivelmente possa ser transmitido por intermédio dos produtos, ou que sejam portadores, não poderão trabalhar em nenhuma área de manipulação ou fabricação de produtos.

Qualquer pessoa que esteja afetada deve comunicar imediatamente a direção do estabelecimento sobre sua condição de saúde. As pessoas que mantêm contato com os produtos durante seu trabalho devem submeter-se aos exames médicos e laboratoriais periodicamente, por intermédio dos órgãos competentes de saúde e, em outras ocasiões, quando existirem razões clínicas ou epidemiológicas.

b. Segurança

O emprego de equipamentos de proteção individual na manipulação de alimentos, tais como luvas, máscaras, tampões, aventais e outros, são fundamentais para a segurança dos colaboradores e para a segurança alimentar. Os referidos equipamentos devem ser mantidos em perfeitas condições de limpeza e higiene. O uso da luva não dispensa o colaborador de lavar as mãos cuidadosamente.

Todos os colaboradores que tenham contato com o processo, matérias-primas, material de embalagem, equipamentos, utensílios, produtos em processo e produto acabado, terão que receber instrução adequada e contínua, e conscientizar-se para praticar as medidas de higiene e segurança alimentar.

Todo indivíduo que esteja de serviço em uma área de manipulação de produtos, deverá manter-se em apurada higiene pessoal em todas as etapas dos trabalhos. Ainda, deverá manter-se uniformizado, protegido, calçado adequadamente e com os cabelos cobertos (ex.: bonés).

c. Uniformes e acessórios

Todos os uniformes e acessórios de manipulação deverão ser laváveis, a menos que sejam descartáveis. Devem ser mantidos limpos, de acordo com a natureza dos trabalhos, e mantidos em boas condições. Caso se sujem rapidamente, recomenda-se o uso de avental plástico. Recomenda-se que os uniformes não disponham de bolsos acima da cintura e não possuam botões. Na área de produção de ração, não é permitido o uso de qualquer objeto de adorno como anéis, pulseiras e similares, bem como lápis e canetas.

d. Lavagem das mãos

Toda pessoa que trabalhe na área de manipulação, deverá lavar as mãos com sabonete líquido (sem cheiro) e água corrente, de maneira frequente e cuidadosa. As mãos deverão ser lavadas antes do início do trabalho, imediatamente depois de usar os sanitários, após manipulação de material contaminado e sempre que seja necessário. A **Figura 13** a seguir indica a forma correta de lavagem das mãos.

e. Visitantes

Consideram-se como visitantes todas as pessoas não pertencentes às áreas ou setores onde se manipulem ingredientes ou produtos. Devem ser tomadas precauções para impedir que os visitantes contaminem os produtos nos locais em que são manipulados. As precauções devem incluir o uso de uniformes padrão da empresa. Os visitantes devem cumprir as disposições recomendadas para os colaboradores com relação a doenças, ferimentos e de conduta pessoal.



↑ **Figura 13** - Procedimento de lavagem das mãos.

Fonte: Cedido por Trouw Nutrition/Fernanda de Andrade (2021).

9.13 Potabilidade de água e higienização de reservatório

Nas instalações destinadas exclusivamente à elaboração de produtos para alimentação animal, em que a água não tenha participação direta no processo, a necessidade de água potável se restringe ao consumo dos funcionários e à limpeza.

No caso da empresa em que a água entra em contato na elaboração dos produtos ou é usada para a produção de gelo ou vapor (ex.: peletização ou extrusão), a mesma deverá dispor de um abastecimento de água potável, com pressão adequada, temperatura conveniente, um apropriado sistema de distribuição e adequada proteção contra a contaminação.

No caso de armazenamento (reservatório), deve-se dispor de instalações apropriadas e nas condições indicadas anteriormente. Nesse caso, é imprescindível um controle frequente da potabilidade, de acordo com a Portaria nº 2914, de 12 de dezembro de 2011, que inclui: monitoramento de cloro, análises microbiológicas, de acordo com o órgão responsável e cronograma de higienização das caixas de armazenamento.

A água utilizada no combate a incêndios e outros propósitos correlatos, deverá ser transportada por tubulações completamente separadas, de preferência identificadas por cores e sem que haja nenhuma conexão com as tubulações que conduzem a água potável.

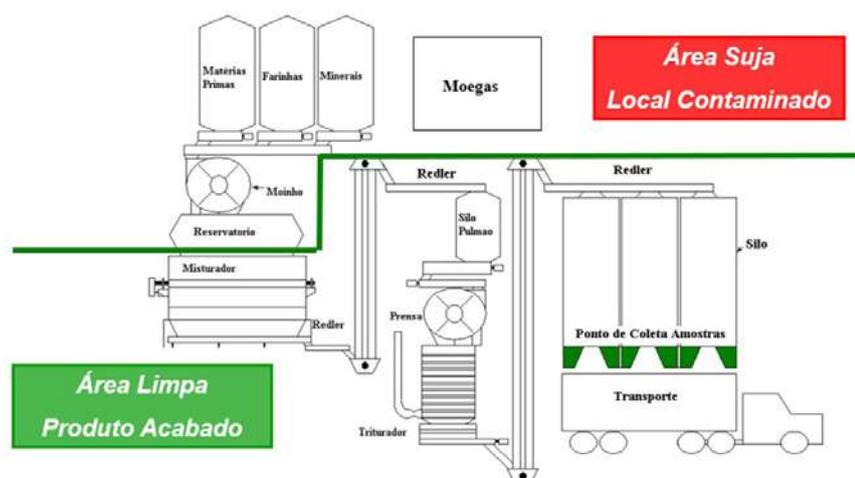
Quanto à eliminação de efluentes e águas residuais:

- Os estabelecimentos deverão dispor de um sistema eficaz de disposição de efluentes e águas residuais, que deverá ser mantido em bom estado de funcionamento.
- Todos os tubos de escoamento (incluído o sistema de esgoto) deverão ser suficientemente grandes para suportar cargas máximas e ser construídos de maneira a evitar a contaminação do abastecimento de água potável.
- O sistema de evacuação de efluentes e águas residuais deve evitar quaisquer tipos de contaminações.

9.13.1 Prevenção da contaminação cruzada

Primeiramente, é importante designar corretamente as áreas no interior da fábrica como “área suja” (onde há ingredientes potencialmente contaminados sem processamento) e “área limpa” (ingredientes processados), restringindo o fluxo de pessoas, equipamentos e ar para evitar a contaminação cruzada.

O esquema abaixo (**Figura 14**) apresenta o fluxo de definição de área limpa e suja.



↑ **Figura 14** - Fluxo de definição de área limpa e suja.

Fonte: Cedido por Trouw Nutrition/Fernanda de Andrade (2021).

Sob a perspectiva de segurança dos alimentos, existem alguns riscos associados a esse processo. Quando se trata da produção de proteína animal em larga escala, como na suinocultura, há casos em que é necessário administrar medicamentos veterinários para combater desafios sanitários, causados por bactérias como *E. coli* e *Salmonella enteritidis*, por exemplo. A forma mais econômica e eficaz para esse tratamento veterinário é pela adição de medicamentos via ração, procedimento que é regulamentado pela IN 65 do Ministério da Agricultura.

Quando da produção de rações com medicamento ou produto com medicamento de uso veterinário (premixes, núcleos ou concentrados adquiridos de empresa autorizada pelo Mapa) prescritos pelo profissional competente, consultar a legislação pertinente (em especial os Art. 18, 19 e 20 da IN 65 do Mapa). Nesse caso, o processo de limpeza deve contribuir para a prevenção da contaminação cruzada.

Assim sendo, após a produção de rações com medicamento ou produto contendo medicamento, deve-se realizar uma limpeza na linha de produção, visando promover a redução da contaminação residual na batida de ração subsequente. Além da limpeza física com uso de utensílios, realizar o flushing do sistema por onde passou a ração com medicamento ou produto com medicamento. Usualmente, esse produto (flush) é o milho moído. Ao final do flushing, esse produto deve ser recolhido e acondicionado em local específico para ser diluído numa próxima partida de ração com medicamento ou produto com medicamento de uso veterinário.

Em todo este processo é preciso considerar dois pontos principais:

- Uma sequência de fabricação (Figura 15) que reduza a possibilidade de contaminação cruzada;
- Respeitar a categoria animal sensível para evitar risco à saúde ou risco de violação dos limites máximos de resíduo na carne.

Para ilustrar uma sequência de fabricação, deve se produzir primeiro as rações sem medicamento ou produto contendo medicamento. Por último, produzir as rações com medicamento ou produto contendo medicamento. Na sequência, realizar a limpeza e o flushing do sistema.

A produção de rações para uma categoria animal sensível (ex.: suínos na fase de terminação próxima ao abate), também deve ser a última dentro de uma sequência de fabricação ou ser produzida somente após a limpeza e o flushing do sistema. É interessante produzir o máximo de rações sem o medicamento ou produto contendo medicamento após a limpeza e o flushing, antes de produzir a ração da categoria animal sensível, aumentando assim a eficiência da descontaminação do sistema. Devemos identificar os potenciais riscos e tipos de contaminações, a saber:

		PRÓXIMA À PRODUZIR												
		RAÇÃO PRÉ 1	RAÇÃO PRÉ 2	RAÇÃO PRÉ 3	RAÇÃO INICIAL	RAÇÃO C1	RAÇÃO C2	RAÇÃO C3	RAÇÃO T1	RAÇÃO T2	RAÇÃO BL	RAÇÃO BG	RAÇÃO REP	RAÇÃO MACHOS
ÚLTIMA PRODUZIDA	RAÇÃO PRÉ 1		LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE
	RAÇÃO PRÉ 2			LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE
	RAÇÃO PRÉ 3	LIVRE	LIVRE		LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE
	RAÇÃO INICIAL	LIVRE	LIVRE	LIVRE		LIVRE	LIVRE							
	RAÇÃO C1	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE		LIVRE	LIVRE						
	RAÇÃO C2	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE		LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE
	RAÇÃO C3	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE		LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE
	RAÇÃO T1	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE		LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE
	RAÇÃO T2	FLUSHING	FLUSHING	FLUSHING	FLUSHING	FLUSHING	FLUSHING	FLUSHING	FLUSHING		FLUSHING	FLUSHING	FLUSHING	FLUSHING
	RAÇÃO BL	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE		LIVRE	LIVRE	LIVRE
	RAÇÃO BG	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE		LIVRE	LIVRE
	RAÇÃO REPOSIÇÃO	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE		LIVRE
	RAÇÃO MACHOS	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	LIVRE	

↑ Figura 15 - Fluxo de definição de área limpa e suja.

Fonte: Cedido por Trouw Nutrition/Fernanda de Andrade (2021).

- Físicas: madeira, plásticos, metal, osso;
- Químicas: promotores, aditivos, micotoxinas, óleos lubrificantes, detergentes;
- Biológicas: farelos oleaginosos, farinhas de carne.

Ainda, devemos determinar as fontes de riscos das possíveis ocorrências: meio de transporte, uso em comum de utensílios de pesagem de microingredientes e macroingredientes, erros de ensilamento dos insumos, falhas de limpeza de linhas de produção, na manutenção de equipamentos e etapas de manipulação dos produtos (higiene de colaboradores).

9.14 Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos

Toda fábrica de ração deve ter um plano de manutenções, no qual temos duas definições, a saber:

- **Manutenção preventiva:** ações que são executadas periodicamente para manter o equipamento em boas condições de uso, prevenindo quebras ou defeitos.
- **Manutenção corretiva:** ações que visam consertar falhas ou defeitos apresentados num equipamento.

Todos os equipamentos considerados críticos no processo produtivo devem ter uma programação definida para a realização das **manutenções preventivas**, a fim de não ter paradas de produção indesejadas. Esse plano deve conter nome dos equipamentos, periodicidade de manutenção, qual ação deve ser executada, responsável pela atividade, local e data da execução. Todas as atividades devem conter um registro e ficar arquivada no setor de manutenção para fins de comprovação das atividades.

As **manutenções corretivas** irão acontecer nos equipamentos sempre que ocorrer quebra. Devem ser executadas assim que possível, registradas e arquivadas para fins de registros.

a. Calibração de equipamentos e instrumentos

Para que possam manter a precisão necessária, os instrumentos devem ser submetidos à calibração periódica. Os instrumentos que medem exclusivamente as variáveis não críticas podem eventualmente sofrer calibração ou teste, durante uma manutenção ou ainda em paradas programadas.

Para possibilitar o gerenciamento da calibração, um “Plano de calibração” (**Figura 16**) deve ser elaborado, contemplando todos os instrumentos. O plano de calibração define a frequência com que cada instrumento deve ser submetido à calibração, teste ou manutenção e contém as seguintes informações:

- Identificação de cada variável crítica;
- Frequência ou o intervalo de calibração do respectivo instrumento;

- Método de calibração utilizado;
- Padrões de referência utilizados;
- Condições ambientais necessárias, quando aplicável.

Na definição da frequência apropriada de calibração, além das recomendações do fabricante do instrumento (expressas normalmente em um manual de operação), devem ser levados em conta a experiência do usuário na utilização daquele instrumento e o seu histórico nas condições reais de trabalho a que ele é submetido.

b. Métodos de calibração de instrumentos

Instrumento	Código do instrumento	Frequência de calibração	Vencimento da calibração	Local onde se encontra	Variável crítica	Método de calibração utilizado	Tipo do padrão de referência utilizado	Desvio encontrado	Desvio permitido	Situação de calibração

↑ **Figura 16** - Formulário Plano de calibração.

Fonte: Cedido por Trouw Nutrition/Fernanda de Andrade (2021).

No caso de instrumentos calibrados externamente, o setor responsável envia os instrumentos para avaliação periódica e o prestador de serviços emite o laudo de calibração. No caso de calibração interna, o setor responsável deve referenciar o método de calibração para os instrumentos.

c. Status de calibração: todo instrumento deve conter uma etiqueta mostrando o seu status de calibração. Essa etiqueta deve conter no mínimo as seguintes informações:

- Mês da última calibração;
- Mês da próxima calibração;
- Assinatura ou rubrica do executante da calibração.

Quando o projeto do instrumento não permitir a colocação da etiqueta, a evidência de que este está devidamente calibrado será proporcionada através de adequado treinamento dos usuários. A calibração deve se basear em padrões de calibração codificados e rastreáveis por padrões reconhecidos, nacional ou internacionalmente. A rastreabilidade por padrões reconhecidos deve ser evidenciada através de certificados que validem os padrões utilizados. Quando não existirem tais padrões, deve ser documentada a base utilizada para a calibração. Quando os padrões forem de propriedade da empresa, estes também constarão do plano de calibração.

A calibração pode ser executada por um fornecedor externo de serviços de calibração. Esses fornecedores não precisam ser da Rede Brasileira de Calibração (RBC), desde que utilizem padrões de calibração rastreáveis ao Inmetro, o que deve ser evidenciado nos certificados fornecidos à empresa.

d. Certificados de calibração: uma vez realizada a calibração, o certificado é arquivado na pasta do respectivo instrumento. O certificado deve conter no mínimo:

- I. Folha com timbre da empresa/laboratório, constando nome, endereço completo, CNPJ e Inscrição Estadual;
- II. Descrição do local da execução da calibração;
- III. Dados da empresa contratante;
- IV. Número do Certificado da Calibração;
- V. Dados do instrumento a ser calibrado, por exemplo: descrição, faixa nominal ou range, identificação, fabricante entre outras;
- VI. Dados do padrão utilizado na calibração, por exemplo: descrição, validade, rastreabilidade, incerteza de medição;
- VII. Procedimento utilizado na calibração e condições ambientais durante calibração;
- VIII. Resultados da calibração constando de: valor padrão, valor indicado no instrumento, tendência apresentada e nível de confiança estabelecido pelo laboratório (incerteza de medição);
- IX. Técnico executante e responsável pelo laboratório.

9.15 Programa de rastreabilidade e recolhimento de produtos (Recall)

O processo de rastreabilidade serve para garantir a segurança do alimento durante o processo de produção, bem como gerar evidências de processos seguros e a rápida identificação da origem dos produtos em caso de recall.

Devemos estabelecer como será a rastreabilidade por meio do histórico de cada lote ou partida produzidos, desde a origem das matérias-primas utilizadas até o destino final do produto acabado. É o que se chama de gerenciamento do processo produtivo:

- Assegurar que apenas materiais e componentes de qualidade adequada deram origem ao produto final;
- Prover identificação para evitar mistura de produtos semelhantes;
- Ter amostras de contraprova por período de validade dos produtos;
- Permitir retornar os produtos (recall) suspeitos em bases precisas;
- Localizar causas de falhas e tomar ação corretiva.

Devemos estabelecer procedimentos do recall a serem seguidos para o rápido e efetivo recolhimento do produto, tais como a forma de segregação dos produtos recolhidos e seu destino final, além dos responsáveis pela atividade. As principais medidas são:

- Sistema de codificação de produtos (Gerenciamento dos lotes de matérias-primas e produto acabado);
- Distribuição de registros por períodos excedendo a vida de prateleira do produto (Registros das etapas de produção da fábrica);
- Documentação sobre reclamações relativas à saúde e à segurança (Registro de reclamação de não conformidade);
- Procedimentos passo a passo, incluindo a extensão e profundidade do recolhimento;
- Medidas de controle para produtos recolhidos ao retornar à indústria;
- Meios de acompanhar o processo e a eficácia do recolhimento.

Todas essas medidas são essenciais para termos o controle de todo o processo de fabricação de ração. São informações suficientes para rastrear qualquer desvio que possa ter acontecido na fábrica ou perda de desempenho animal que possa ser consequência da ração produzida. A organização de uma sala de controle de amostras e um exemplo de ficha de controle de produção pode ser vista na **Figuras 17 e 18**:



↑ **Figura 17** - Sala de controle de amostras.
 Fonte: Cedido por Trouw Nutrition/Fernanda de Andrade (2021).

Controle de Produção 2 -
 FBRNOVO POSTREO FT-20 6X4 24kg

LOTE:	17/2146	DATA DE PRODUÇÃO:	08/06/18	DATA DE VALORIZAC:	17/21	REABILITACAO:	08/06/18
MICROINGREDIENTE - SALA DE PESAGEM A							
MP CODIGO	DESCRICAO	LOTE	PESO (kg)	EXECUTOR	MONITOR		
1	AMINO ACIDOS	213	3,600				
2	AMINO ACIDOS	225	4,000				
3	COLECALC	213	3,200				
			Total (kg)	10,800			
MICROINGREDIENTE - SALA DE PESAGEM B							
MP CODIGO	DESCRICAO	LOTE	PESO (kg)	EXECUTOR	MONITOR		
1	AMINO ACIDOS	214	1,950				
2	AMINO ACIDOS	214	0,250				
3	AMINO ACIDOS	214	0,240				
4	AMINO ACIDOS	214	0,250				
5	AMINO ACIDOS	214	5,040				
6	AMINO ACIDOS	214	1,350				
7	AMINO ACIDOS	214	0,300				
8	AMINO ACIDOS	214	0,200				
9	AMINO ACIDOS	214	3,360				
10	AMINO ACIDOS	214	0,180				
11	AMINO ACIDOS	214	0,960				
12	AMINO ACIDOS	214	0,110				
			TOTAL (kg)	16,410			
MICROINGREDIENTE - COLETA							
MP CODIGO	DESCRICAO	LOTE	PESO (kg)	# SACOS	# SACOS		
1	AMINO ACIDOS	214	25 kg	1 SACO	1 SACO		
2	AMINO ACIDOS	214	25 kg	1 SACO	1 SACO		
3	AMINO ACIDOS	214	25 kg	1 SACO	1 SACO		
4	AMINO ACIDOS	214	25 kg	1 SACO	1 SACO		
5	AMINO ACIDOS	214	25 kg	1 SACO	1 SACO		
6	AMINO ACIDOS	214	25 kg	1 SACO	1 SACO		
7	AMINO ACIDOS	214	25 kg	1 SACO	1 SACO		
8	AMINO ACIDOS	214	25 kg	1 SACO	1 SACO		
9	AMINO ACIDOS	214	25 kg	1 SACO	1 SACO		
10	AMINO ACIDOS	214	25 kg	1 SACO	1 SACO		
			TOTAL (kg)	250 kg			

↑ **Figura 18** - Exemplo de ficha de controle de produção.
 Fonte: Cedido por Trouw Nutrition/Fernanda de Andrade (2021).

9.16 Considerações finais

Sabe-se que a fábrica de ração e a produção de ração representam 79% do custo de produção do negócio da suinocultura. Considerando que os antimicrobianos são armazenados, fracionados e manipulados dentro da fábrica de ração, se estabelece assim a relação da fábrica de ração com o uso prudente de antimicrobianos.

Vale reforçar que o uso prudente de antimicrobianos está intimamente ligado à resistência bacteriana, que é monitorada globalmente pela Organização Mundial da Saúde Animal – OIE e gerida nacionalmente por legislação própria pelo MAPA e Ministério da Saúde.

Neste contexto, as Boas Práticas de Fabricação (BPF) são de grande importância, uma vez que garantem a qualidade do processo. Reforça-se que o ato de adotar o BPF não significa somente atender a uma legislação, mas também de ter os benefícios de uma gestão mais segura, tais como rastreabilidade e monitoramento

9.17 Modelos de planilhas e formulários

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE E SEGURANÇA DO ALIMENTO
Check List de documentos
<p><i>Prezado Fornecedor,</i> Favor enviar os documentos citados abaixo, por via eletrônica, quando pertinentes aos produtos fornecidos:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Documento de regularidade do produto, se aplicável (Croquis de rótulo E certificado de registro do produto. Ou, RTPI - Relatório Técnico de Produto Isento, aprovado pelo responsável técnico, no caso de produto isento de registro. Ou, tela de "Comprovante de Avaliação de Rotulo" no caso de produtos registrado no DIPOA).2. Certificado de Registro do Estabelecimento fabricante no Ministério da Agricultura ou órgão competente3. Rotulo do produto (identificação do produto)4. Ficha Técnica5. Especificação do produto6. Ficha de segurança do produto (FISPQ/MSDS)7. Laudo de análise dos níveis de garantia8. Laudo de análise de contaminantes (nitrofuranos, dioxinas, furanos, metais pesados, pesticidas, aflatoxinas, salmonella e E.coli, e outros que se apliquem)9. Declaração de ausência de melamina10. Certificado do Sistema de Gestão da fabricante (BPF, HACCP, FAMI-QS, GLOBALGAP, GMP Plus, etc)11. Duas amostras oferta (via Correios), para:12. Questionário de autoavaliação (2ª planilha) devidamente preenchido, datado e assinado13. E quaisquer documentos que possam fornecer maiores informações sobre o produto
<p>OBS: Os documentos 1, 2,3,4 e 12, assim como a amostra oferta, são de apresentação obrigatória para a devida qualificação do fornecedor.</p> <p>Estamos à disposição para maiores esclarecimentos Desde já agradecemos</p> <p style="text-align: right;">Gestão da Qualidade Assegurada</p>

IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR
RAZÃO SOCIAL DA EMPRESA: NOME FANTASIA: CONTATO: FONE: E-MAIL: ENDEREÇO: FORNECEDOR DE:
<p>A avaliação é feita através de Informações do Fornecedor, respondendo às perguntas formuladas abaixo.</p> <p>Ressaltamos que o fornecedor deve se enquadrar positivamente em todos os Requisitos Indispensáveis. Se o fornecedor NÃO atender a um dos requisitos, não será qualificado como fornecedor apto.</p>

QUALIFICAÇÃO		
INFORMAÇÕES DO FORNECEDOR		
Requisitos Indispensáveis	Fornecedor	Fáb. Razões
1. O fornecedor possui registro de seus produtos/serviços nos Órgãos Oficiais Competentes? Anexar comprovante do(s) registro(s)	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
2. O fornecedor possui treinamento nas normativas que compoem seu trabalho ? Anexar ficha(s) técnica(s) atualizada(s)	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
3. A empresa fornece fichas de registros das atividades executadas ?	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
4. A empresa possui responsável técnico?	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO

CRITÉRIOS DE PONTUAÇÃO	
0 – Pré-requisito não atendido.	10 – Pré-requisito implantado.
5 – Pré-requisito em fase de implantação.	NA - Questão que não se aplica a empresa
<p>Nos Pré-requisitos Desejáveis o fornecedor deverá responder seguindo os critérios de pontuação acima. Será feito um cálculo onde a somatória de pontos atribuídos será dividida pelo total de pontos possíveis (100 pontos), esta divisão será multiplicada por 100 resultando em um Índice de Qualificação do Fornecedor (em %). Ressalta-se que as notas dadas por futura auditoria, substituem as notas dadas pelo Fornecedor.</p>	
PRÉ-REQUISITOS DESEJÁVEIS	Fornecedor
1. A empresa possui treinamento em todas as normativas do ministério do trabalho ? Anexar cópias dos colaboradores que executaram o serviço	
2. A empresa realiza controle de ASO dos colaboradores?	
3. Possui certificação(ões)? Anexar cópias	
4. Existem instruções (Procedimentos Operacionais) escritas para orientar as operações realizadas ?	
5. Os colaboradores estão treinados nos procedimentos de suas funções dentro da empresa? Existem documentos que comprovem?	
6. Existe serviço de atendimento ao consumidor?	
7. A empresa possui envio de relatório mensal das atividades executadas ?	
8. Caso forneça algum produto o mesmo é registrado no órgão competente ?	
9. Os colaboradores possuem EPis para as atividades realizadas ?	
10. Todos os equipamentos utilizados para trabalho interno possui calibração dentro das normas do INMETRO ?	

CÁLCULO E CONCLUSÃO DO ÍNDICE DE QUALIFICAÇÃO DO FORNECEDOR (PREENCHIMENTO PELO CLIENTE)			
Total de Pontos do adquiridos (Pa)			
Total de Pontos possível (Pp)			
Índice de Qualidade do Sistema da Qualidade "IQF" = $PA/Pp \times 100$			
Parâmetros para escolha do laudo	Laudo da avaliação do "IQF"	Marque com "X" o correspondente	
IQF > 80%	Aprovado sem restrição		
IQF entre 65% e 80%	Aprovado com restrição, requer Plano de Ação Corretiva		
IQF < 65%	Não aprovado pelo Índice de Qualificação do Fornecedor.		

CAMPO A SER PREENCHIDO PELO FORNECEDOR	
RESPONDIDO POR:	
DATA:	CARGO:
OBSERVAÇÕES FINAIS:	

9.18 Referências bibliográficas

BRASIL. Instrução Normativa nº 65, de 21 de novembro de 2006. MAPA - Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento.

BRASIL. Instrução Normativa nº 4, de 23 de fevereiro de 2007. MAPA - Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento.

BRASIL. Instrução Normativa nº 113, de 16 de dezembro de 2020. MAPA - Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento).

BRASIL. Lei Federal nº 12.305, de 2 de agosto de 2010. Casa Civil.

CORADI, P.C.; Lacerda, A.F.F.; Melo, E.C. Análise de perigos e pontos críticos de controle no processo de fabricação de ração. *Nutritime - Revista eletrônica*, v. 6, n. 5, p. 1098-1102, set. 2009.

LOGAREZZI, A. Educação ambiental em resíduo: foco da abordagem. In: *Cadernos técnicos de veterinária e zootecnia; saneamento ambiental, gerenciamento de resíduos sólidos*, ISSN 1676-6024, n. 68, maio 2013.

MENEZES, R.G.D. Boas Práticas de Fabricação (BPF) como ferramenta de controle de qualidade em fábricas de rações. Porto Alegre: UFRGS, 2018.

PEREIRA, A.; Machado, L.C.; e Noronha, C.M.S. Controle de qualidade na produção de rações. *PU-BVET*. Londrina, v. 4, n. 29, ed. 134, Art. 909, 2010.

MAPA - Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária, IN nº 41. Brasília, 23 de outubro de 2017. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços da Saúde. Brasília, 15 de maio de 2017.

SERVIÇO NACIONAL DE APRENDIZAGEM RURAL (Brasil). Fábrica de ração. Brasília-DF: CNA; Senar, 2011. 34 p.

SINDIRAÇÕES - Sindicato Nacional da Indústria de Alimentação Animal. Regimento e manual "Feed & Food Safety"; gestão do alimento seguro, versão 4.0. Sindirações, janeiro de 2008.



10

Meio ambiente

10

Autores: **KICH, J. D.*; GRESSLER, V.; STEINMETZ, R.; RABELATTO, R.**
Contato: jalusa.kich@embrapa.br

10.1 Introdução

A relação entre o uso de antimicrobianos na produção animal, sua dispersão no ambiente, a seleção de bactérias resistentes e o conseqüente risco à saúde humana, configura o conceito de saúde única como ilustrado na **Figura 1**. Na produção intensiva de suínos, os antimicrobianos são utilizados com finalidade terapêutica, para o tratamento de animais doentes; profilática, para prevenção da ocorrência de doenças específicas nos lotes de produção; metafilática, tratamento de todo o lote após alguns animais apresentarem sinais clínicos; e como melhorador de desempenho zootécnico, os conhecidos promotores de crescimento.

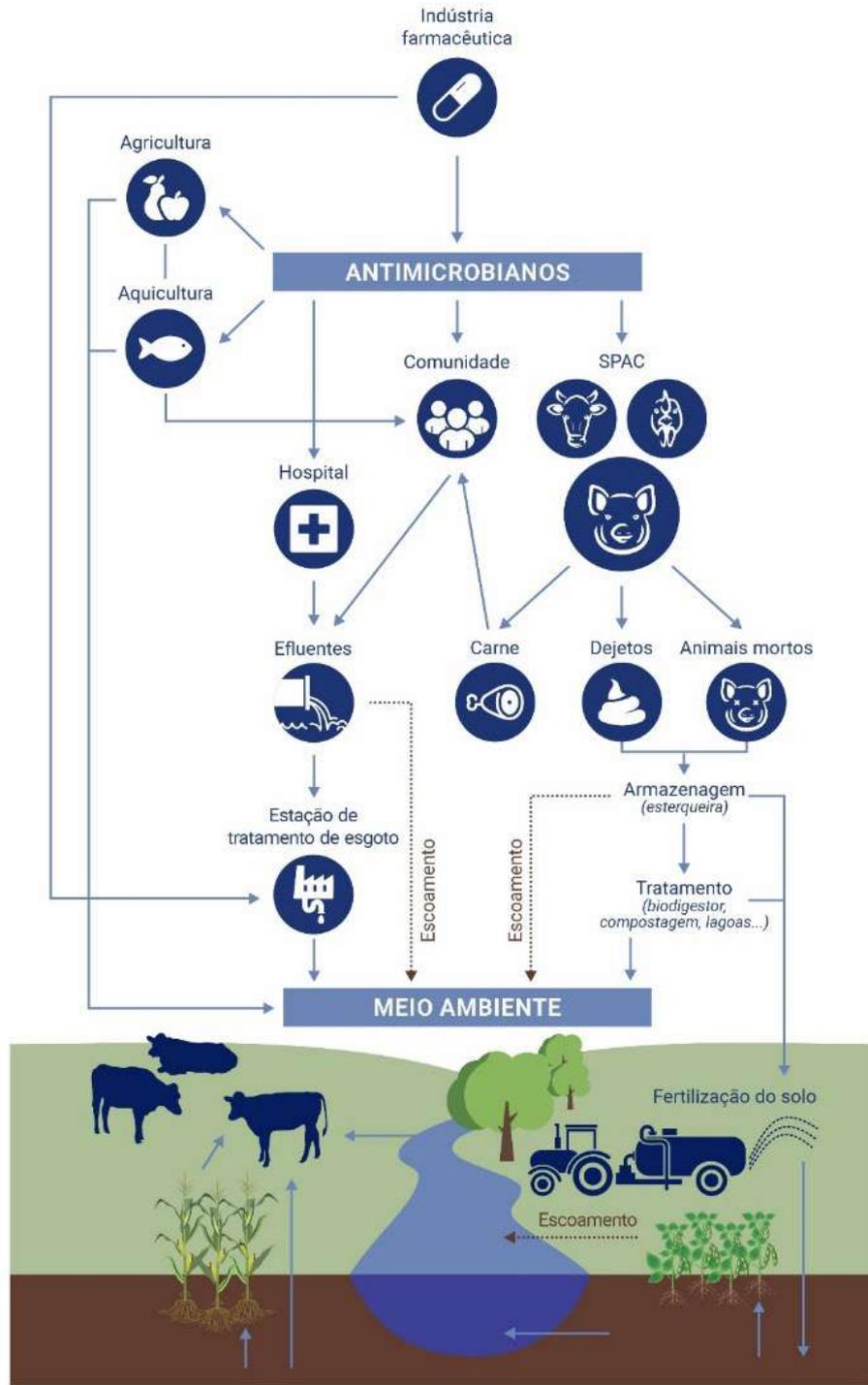
O ambiente da granja pode ser definido como a área que é afetada pela produção, além das instalações onde os animais são criados. Essa área inclui o armazenamento e deposição dos resíduos da produção, como dejetos e cadáveres. As principais fontes de contaminação ambiental por moléculas de antimicrobianos são ração e água tratadas, dejetos de suínos medicados e cadáveres de suínos que são tratados e morrem na granja. Já a contaminação do ambiente da granja por bactérias resistentes e determinantes de resistência aos antimicrobianos ocorre majoritariamente pelas excretas dos animais, especialmente as fezes.

A forma de administração dos antimicrobianos impacta a excreção de bactérias resistentes nas fezes, uma vez que ocorre a amplificação de determinantes de resistência antimicrobiana no trato gastrointestinal. A administração injetável exerce menor pressão de seleção de bactérias resistentes do que a via oral¹. O efeito da administração parenteral de antimicrobianos sobre a microbiota intestinal depende da rota de metabolização e excreção da molécula; de forma geral, quanto menor for a concentração nas fezes, menor serão as alterações. Essa via não costuma ser escolhida para tratamento de animais doentes, devido ao custo mais elevado e necessidade de manejo individual dos animais. A administração via oral apre-

1. CHECKLEY, S.L. et al., 2010; ZHANG, I. et al., 2013.

senta vantagens de custo e redução de mão de obra. Em contrapartida, sempre ocorre desperdício, de maior ou menor quantidade de ração e/ou água tratada, que levará as moléculas intactas aos dejetos. Os programas de medicação via ração, produzida em grande volume por fábricas que atendem muitas granjas, acarreta a administração de antimicrobianos a lotes de suínos saudáveis. A exposição contínua da microbiota intestinal aos antimicrobianos resulta na seleção de populações bacterianas resistentes que irão compor a massa biológica dos dejetos.

Além do cuidado com a forma de administração dos antimicrobianos aos suínos e com o destino dos dejetos produzidos, também é necessário o adequado destino das carcaças de animais que adoecerem e morreram na granja, a fim de reduzir a contaminação e resistência nesse ambiente. As rotas de tratamento dos dejetos tendem a reduzir as moléculas ativas do antimicrobianos, algumas em maior ou menor grau. Já a propagação da resistência antimicrobiana no ambiente não segue essa a mesma relação de causa e efeito. Portanto, a gestão de riscos na granja deve contemplar o uso de boas práticas de gestão dos resíduos.



↑ **Figura 1** – Uso de antimicrobianos em humanos, sistemas de produção de animais confinados (SPAC), agricultura e sua dispersão no ambiente.

Fonte: Acervo dos autores.

10.2 Vias de administração de antimicrobianos em suínos e eliminação no ambiente

A farmacocinética, que compreende absorção, dispersão, metabolismo e excreção dos fármacos, depende de múltiplos fatores, como o tipo de composto químico, dosagem, tempo de tratamento, sexo, idade, espécie animal e via de administração. Na suinocultura, os antimicrobianos são administrados principalmente via oral, pela ração e/ou água de bebida, e secundariamente pela via parenteral injetável. Após a administração, parte dos antimicrobianos é absorvida pelo trato intestinal ou via sistêmica. A porção não absorvida é total ou parcialmente metabolizada e, então, excretada pela urina ou fezes na forma intacta e/ou seus metabólitos. A quantidade excretada pode variar bastante, desde uma pequena porcentagem até cerca de 90%. No material excretado, as moléculas podem estar biologicamente ativas e/ou inativas, porém transformações químicas ainda podem ocorrer fazendo com que um composto inativo volte a sua forma original/bioativa².

O **Quadro 1** apresenta resumidamente as vantagens e desvantagens das formas de administração dos antimicrobianos em suínos. A administração via injetável é altamente eficaz para tratamento individual, porém demanda mão de obra e tem custo elevado. Essa via é de eleição para tratar animais doentes que necessitam de um efeito rápido do antimicrobiano, que dificilmente é atingido pela via oral. Além das características de absorção e distribuição das moléculas, suínos doentes perdem apetite e reduzem a ingestão de água, o que impacta na dose de antimicrobiano ingerida. A medicação via ração é muito utilizada nos programas preventivos baseados no histórico da ocorrência de doenças nas granjas. A medicação via água vem se tornando popular, principalmente pela vantagem de ser um tratamento mais específico para o quadro clínico em curso na granja, com maior controle da dosagem e duração do tratamento.

↓ **Quadro 1** - Vantagens e desvantagens da forma de administração de antimicrobianos em suínos.

	Vantagens	Desvantagens
Injetável	<ul style="list-style-type: none"> • Eficaz para tratamento individual de animais doentes • Facilidade de cálculo para dose individual • Rápida absorção do fármaco e remissão rápida dos sintomas • Eficaz em tratamentos de doenças que levam à redução da ingestão de ração e água • Menor aporte de resíduo de ATB nos dejetos da granja, devido ao menor número de animais tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • Trabalhosa (aplicação individual) • Alguns medicamentos podem causar reação no local de aplicação • Custo • Produz frascaria

2. SARMAH, A.K.; MEYER, M.T.; BOXALL, A.B., 2006.

	Vantagens	Desvantagens
Ração	<ul style="list-style-type: none"> • Altamente eficaz para tratamento em massa de animais doentes Dosagem de ATB na ração realizada por profissional na fábrica de rações Facilidade de manejo/administração 	<ul style="list-style-type: none"> • Desperdício de ração medicada • Tratamento de animais sadios • Peletização, transporte e armazenamento podem contribuir para a degradação do ATB • Garantia da homogeneidade do ATB na ração (risco de sub e superdosagem) • Maior risco de contaminação cruzada • Volume de dejetos com resíduo de ATB grande (tratamento de grupo de animais)
Água	<ul style="list-style-type: none"> • Eficaz para tratamento em massa de animais doentes • Início do tratamento é imediato (dosagem na granja) • Flexibilidade para ajuste de tratamento • Menor frequência de tratamento de animais sadios 	<ul style="list-style-type: none"> • Requer equipamentos, sistema de distribuição e pessoal habilitado para ajuste de dosagens/fluxo de água na granja • Antimicrobiano deve ser solúvel e estável quimicamente em água • Temperaturas ambientais podem impactar a ingestão de água • Qualidade da água influencia no tratamento • Pode provocar alteração no sabor da água, diminuindo seu consumo • Desperdício de água medicada • Volume de dejetos com resíduo de ATB grande (tratamento de grupo de animais) • Produção e desenvolvimento de biofilmes bacterianos, provocando entupimentos

Fonte: Gressler, V.; Steinmetz, R. (2021).

A escolha da forma de administração dos antimicrobianos é de extrema importância para atingir bons resultados. Por exemplo, deve-se considerar que a ração pode interferir na absorção de um medicamento, reduzindo sua disponibilidade e, por consequência, afetando a concentração plasmática. Isso pode impactar o tratamento, especialmente de infecções sistêmicas ou respiratórias. Por outro lado, a medicação oral seja, por água ou na ração, é muito eficaz para o tratamento de infecções entéricas. Já a eficiência do antimicrobiano administrado via água de bebida é influenciada pela sua solubilidade e estabilidade em água, bem como pela qualidade da água.

Uma medicação administrada via água ou ração durante vários dias geralmente resulta numa curva de concentração plasmática mais baixa e plana, comparada com a curva de concentração plasmática após uma injeção. Porém, ao se comparar as vias orais, os antimicrobianos administrados via água de bebida atingem níveis teciduais mais altos, quando comparado ao mesmo medicamento administrado via ração. Esse fato pode determinar um aumento da eficiência da droga utilizada³.

Considerando o cenário apresentado acima, é de se esperar que diferentes concentrações de antimicrobianos estejam presentes nos dejetos de suínos. Assim, os dejetos da produção animal

3. SORACI, A.L. et al., 2014.

não podem ser descartados diretamente no meio ambiente, pois são contaminantes potenciais ao solo e recursos hídricos, quando seu destino não é gerenciado corretamente⁴.

10.3 Presença de antimicrobianos nos dejetos de suínos

A produção de suínos pode apresentar uma ampla variação na utilização de antimicrobianos e, por consequência, sua ocorrência e concentração nos dejetos. Diferenças de desempenho entre granjas, padrão de prescrição para diferentes tipos e idades de animais (leitões, suínos em crescimento e terminação, porcas em gestação e lactação), suscetibilidade a doenças de acordo com as estações do ano, escala de criação, preço do antimicrobiano, tipo de dieta animal, diferença entre raças de animais, etc., são fatores a serem considerados⁵. Além disso, os dejetos de suínos (composto por fezes, urina, sobras de ração, pelos, poeira e água utilizada para limpeza das instalações ou desperdiçada pelos animais) são gerados em volumes diferenciados, conforme o estágio (categoria) de desenvolvimento dos animais e o tipo de sistema produtivo. Para suínos de 25-100 kg, a produção média diária de dejetos líquidos por animal é de 7 litros. Leitões desmamados apresentam uma produção diária de aproximadamente 1,4 litros. Já para porcas em gestação e lactação, esse volume sobe para 16 e 27 litros, respectivamente⁶. Considerando o tipo de sistema de produção, granjas de ciclo completo produzem em média 47,1 litros por animal em um dia, UPL (Unidade de Produção de Leitões) produzem 22,4 litros/animal/dia, UPD (Unidade de Produção de Desmamados) 16,2 litros/animal/dia, crechários, 2,3 litros/animal/dia e unidades de terminação, 4,5 litros/animal/dia⁷. Dessa forma, uma gama de fatores interfere diretamente na composição e concentração de resíduos de antimicrobianos em dejetos de suínos, como pode ser observado na literatura (**Tabela 1**).

↓ **Tabela 1** - Presença de antimicrobianos em dejetos de suínos em diferentes localidades no mundo.

Antimicrobiano	Origem	Amostra	Concentração	Referência
Tetraciclina	Áustria	Dejeto líquido	0,36-23 mg/kg	MARTÍNEZ-CARBALLO, E. et al., 2007
Oxitetraciclina			0,21-29 mg/kg	
Clortetraciclina			0,1-46 mg/kg	
Enrofloxacina			0,13-0,75 mg/kg	

4. KUNZ, A.; MIELE, M.; STEINMETZ, R.L.R., 2009.

5. CHEN, Y. et al., 2012; JACOBSEN, A.M., HILLING-SØRENSEN, B., 2006; HALLER, M.Y. et al., 2002; ZHOU, L.J., YING, G.G., LIU, S., 2013; HU, X., ZHOU, Q.; LUO, Y., 2010; PAN, X. et al., 2011; TONG, Z.L. et al., 2012.

6. OLIVEIRA, P.A.V., 1993

7. SANTA CATARINA, 2014.

Antimicrobiano	Origem	Amostra	Concentração	Referência
Tetraciclina			0,01-0,03 mg/kg	
Oxitetraciclina			0,01-3,86 mg/kg	
Clortetraciclina			0,01-0,06 mg/kg	
Doxycycline			0,02-13,6 mg/kg	
Enrofloxacina			0,006-0,03 mg/kg	
Ciprofloxacina			0,01 mg/kg	
Danofloxacina			0,006 mg/kg	
Marbofloxacina			0,006-0,11 mg/kg	
Flumequina			0,003-0,79 mg/kg	
Sulfadoxina			0,003-0,01 mg/kg	
Sulfadiazina			0,004-1,36 mg/kg	
Sulfametazina	Bélgica	Dejeto	0,003 mg/kg	RASSCHAERT, G. et al., 2020
Tiamulina			0,02-0,12 mg/kg	
Tilosina			0,017-5,60 mg/kg	
Tilmicosina			0,01-0,22 mg/kg	
Lincomicina			0,01-3,15 mg/kg	
Gentamicina			0,07 mg/kg	
Gamitromicina			0,01 mg/kg	
Colistina			0,12 mg/kg	
Paromomicina			0,10 mg/kg	
Tulatromicina			0,03-0,08 mg/kg	
Tilvalosina			0,01 mg/kg	
Trimetoprim			0,004 mg/kg	
Fleroxacina			1,08-7,46 mg/kg	
Ciprofloxacina			0,64-33,98 mg/kg	
Enrofloxacina			0,48-33,26 mg/kg	
Norfloxacina			0,56-5,50 mg/kg	
Lomefloxacina			0,77-44,16 mg/kg	
Danofloxacina			0,08-2,92 mg/kg	
Difloxacina			0,51-2,51 mg/kg	
Oxitetraciclina			0,15-59,06 mg/kg	
Clortetraciclina			0,16-21,06 mg/kg	
Metaciclina	China	Dejeto *seco	0,20-5,43 mg/kg	ZHAO, L.; DONG, Y-H.; WANG, H., 2010
Doxiciclina			0,23-13,50 mg/kg	
Sulfamethoxazol			0,23-0,84 mg/kg	
Sulfadiazina			0,09-0,80 mg/kg	
Sulfanilamida			0,04-0,04 mg/kg	
Sulfamerazina			0,14-0,14 mg/kg	
Sulfamonometoxina			0,07-4,08 mg/kg	
Sulfaclorpiridazina			0,09-3,51 mg/kg	
Sulfametazina			0,06-1,73 mg/kg	
Sulfaguanidina			0,03-1,55 mg/kg	

Antimicrobiano	Origem	Amostra	Concentração	Referência
Tetraciclina	Alemanha	Dejeto seco*	14,1-41,2 mg/kg	HAMSCHER, G. et al., 2005
Clortetraciclina			0,9-1,0 mg/kg	
Sulfadiazina			3,5-11,3 mg/kg	
Sulfametazina			7,2 mg/kg	
Tetraciclina	Dinamarca	Dejeto liofilizado*	0,09-1,9 mg/kg	JACOBSEN, A. M.; HALLING-SØRENSEN, B., 2006
Oxitetraclina			0,04-1,6 mg/kg	
Clortetraciclina			0,95-24,4 mg/kg	
Doxiciclina			0,29-3,5 mg/kg	
Epi-tetraciclina			0,06-1,2 mg/kg	
Epi-oxitetraclina			0,31-0,47 mg/kg	
Epi-clortetraciclina			1,3-20,9 mg/kg	
Sulfadiazina			0,49-3,2 mg/kg	
Sulfadoxina	0,01-0,22 mg/kg			
Clortetraciclina	EUA	Dejeto filtrado	68-1000 µg/L	CAMPAGNOLO, E.R et al., 2002
Sulfametazina			2,5-400 µg/L	
Sulfadimetoxina			2,5 µg/L	
Trimetropina			2,5 µg/L	
Eritromicina			2,5 µg/L	
Lincomicina			2,5-240 µg/L	
Tetraciclina	EUA	Dejeto filtrado	13 µg/L	AGA, D. S.; GOLDFISH, R.; KULSHRESTHA, P., 2003
Oxiterraciclina			6100 µg/L	
Clortetraciclina			500 µg/L	
Doxiciclina			40 µg/L	
Spectinomycin	Canadá	Dejeto centrifugado	64.1-105.4 µg/L	Peru, K.M. et al., 2006
Lincomicina			93.3-215.5 µg/L	

* Material seco representa aproximadamente 10% ou menos do material fresco, então, a conversão de fator de 10 vezes pode ser utilizada para fazer uma estimativa real.

O dejeto suíno contendo diferentes combinações e concentrações de antimicrobianos é aplicado ao solo como fertilizante ou corretivo do solo, tornando-se importante via de entrada de antimicrobianos no meio ambiente. O tratamento dos dejetos e a aplicação de boas práticas de ciclagem de nutrientes via fertilização do solo, além de serem necessários para obter licenciamento ambiental da granja, mitigam riscos de dissipação dos antimicrobianos no ambiente. Os processos de tratamento são empregados antes da aplicação dos resíduos no solo, do descarte das águas tratadas no corpo hídrico ou mesmo para possibilitar estratégia do reuso da água na granja. O tratamento do dejeto tem uma variedade de objetivos, incluindo a redução do volume de resíduos e sua conversão em produtos utilizáveis, como um fertilizante rico em nutrientes ou biogás. As opções de tratamento variam de práticas relativamente simples a processos de tratamento que requerem maior gerenciamento. Entretanto, a aplicação direta no solo e tratamentos com remoção incompleta de antimicrobianos são preocupações emergentes, pois são considerados fatores de riscos para a saúde humana, animal e ambiental.

10.4 Impacto do desperdício de ração e água de bebida medicada nos resíduos da suinocultura

Na produção de suínos, a composição da dieta e a quantidade oferecida de ração são diferentes para cada fase do animal e, dessa forma, afetam diretamente o consumo de água. Como regra geral para animais não ruminantes, em situações livres de estresse, tem-se observado um consumo de 2 a 5 litros de água para cada kg de ração (matéria seca) consumida (animais mais jovens possuem uma maior necessidade hídrica quando comparada aos adultos). Dados também mostraram um consumo de água variando de 2 a 6 L/animal/dia dentre a 1ª à 17ª semana de alojamento⁸ e um consumo de ração também variando conforme a idade, de 340 g até 3,550 da 4ª à 21ª semana de vida, respectivamente⁹. Estudos comparando o uso de água em comedouros mostraram um consumo diário de água por suíno de 4,5 e 6,0 litros para comedouros com bebedouros embutidos e comedouros tradicionais, respectivamente. Já a comparação entre o consumo de água dos leitões em baias com bebedouros tipo taça, chupeta pendular e chupeta fixa mostrou um volume de água consumida por leitão/dia de 3,8, 5,0 e 5,5 litros, respectivamente¹⁰.

Considerando a via oral de administração dos antimicrobianos, deve-se minimizar ao máximo o desperdício de ração e água, principalmente durante o fornecimento do medicamento, pois além de interferir no resultado do tratamento, a porção desperdiçada contendo as moléculas ativas são incorporadas aos resíduos da produção, ao realizar a limpeza e desinfecção das instalações.

Tanto o desperdício de água quanto o de ração dependem não somente do comportamento do suíno, mas também do tipo de comedouro e bebedouro adotado na granja. O correto dimensionamento e regulação dos comedouros e a escolha por bebedouros que desperdiçam menos que outros são cruciais para conter os desperdícios e, conseqüentemente, reduzir o volume de dejetos gerados.

Estima-se que o desperdício de ração varia de 2% a 20% no sistema produtivo de suínos (desde a produção nas fábricas, estocagem, transporte e administração aos animais), podendo chegar a 3,4% somente nos comedouros¹¹. Já o desperdício da água de beber pode chegar até a cerca de 30%¹². Em uma comparação entre bebedouro tipo chupeta e bebedouro tipo nível (na terminação), observou-se um aumento de 2,32 vezes no consumo de água quando utilizado o bebedouro tipo chupeta¹³. Dessa forma, alcança o meio ambiente a quantidade de antimicrobianos desperdiçados via ração e água somada àquela não absorvida e/ou metabolizada pelo animal.

8. PALHARES, J.C.P., GAVA, D. LIMA, G. J.M.M. de. et al., 2009.

9. S.O.S SUÍNOS, 2021.

10. ABCS, 2014.

11. ABCS, 2014.

12. ANDERSEN, H.M.L.; DYBKJÆR, L.; HERSKIN, M.S., 2014.

13. ABCS, 2014.

10.5 Dispersão de antimicrobianos por meio de resíduos da suinocultura no meio ambiente (solo e água)

Antimicrobianos usados na produção de suínos podem alcançar o meio ambiente através de uma série de rotas, que incluem: o processo de fabricação de medicamentos; eliminação de medicamentos e recipientes não utilizados; uso e descarte inadequado de dejetos, como o escoamento direto; aplicação de dejetos no solo via espalhamento em terras agrícolas, como fertilizante orgânico após armazenamento e estabilização em esterqueiras; produtos processados, como composto e lodo de esgotos, líquido das lagoas; e também por descarte de animais mortos.

Uma vez no solo, os antimicrobianos interagem com a matéria orgânica e com os minerais presentes através da sorção, ligação e fixação na matriz do solo. A transformação/degradação dos antimicrobianos no solo é resultado da decomposição microbiana (forma biótica) e da transformação físico-química (abiótica), através de reações de oxidação, fotólise e hidrólise, que são influenciadas pela temperatura, pH, umidade, composição química solo. As taxas de degradação no solo podem variar bastante, podendo apresentar tempos de meia-vida de dias a anos e, por consequência, sua persistência. Uma vez que os antimicrobianos e seus metabólitos estão disponíveis no solo, os mesmos podem ser absorvidos pelas plantas, transportados para águas superficiais via escoamento e para as águas subterrâneas via lixiviação (percolação) e impactar negativamente os ecossistemas terrestres e aquáticos. Por outro lado, tem se demonstrado que o emprego de boas práticas agrícolas, como a incorporação dos dejetos ao solo e a manutenção de mata ciliar podem mitigar esses efeitos de impacto aos ecossistemas¹⁴. Dessa forma, é de se esperar que diferentes composições e concentrações de resíduos de antimicrobianos podem ser encontradas no solo, águas superficiais e subterrâneas, como pode ser observado em dados da literatura (Tabela 2).

↓ **Tabela 2** - Resíduos de antimicrobianos em águas (superficiais, subterrâneas), solo e sedimentos em diferentes localidades no mundo.

Antimicrobiano	Origem	Concentração (µg/kg ou µg/L)			Referência
		água	sedimento	solo	
Tetraciclina	Coreia	2,30-254,82	1,91-75,70	20,83-177,64	AWAD, Y.M. et al., 2014
Clortetraciclina		nd-44,42	nd-16,30	0,07-0,85	
Oxitetraciclina		nd-0,32	nd-1,43	0,09-0,71	
Sulfametazina		0,04-9,60	nd-0,28	nd-1,11	
Sulfametoxazol		0,03-0,44	0,13-0,73	0,50-1,10	
Sulfatiazol		nd-10,57	nd-0,64	0,04-0,38	

14. PALHARES, J.C.P. et. al. 2014

Antimicrobiano	Origem	Concentração (µg/kg ou µg/L)			Referência
		água	sedimento	solo	
Flucoxacilina		nd-0,007			
Piperacilina		nd-0,048			
Azitromicina		nd-0,001			
Claritromicina		nd-0,037			
Clindamicina		nd-0,024			
Eritromicina	Alemanha	nd-0,190			CHRISTIAN, T. et al., 2003
Roxitromicina		nd-0,014			
Trimetoprim		nd-0,012			
Sulfadimidina		nd-0,007		15 ± 0,4	
Sulfametoxazol		nd-0,052			
Ciprofloxacina		nd-0,009			
Ofloxacina		nd-0,200			
Tetraciclina				nd-295	
Clortetraciclina	Alemanha			nd-39	HAMSCHER, G. et al., 2002, 2005
Sulfametazina				nd-2	
Sulfadimidina	Brasil			0,042-0,813*	OLIVEIRA, D.A. et al., 2016
Clortetraciclina		31-72,5			
Oxitetraciclina		30			
Enrofloxacina	China	0,20-0,43			LI, X. et al., 2018
Norfloxacina		34,8-35,1			
Sulfatiazol		2,7			

nd - não detectado

* Solução de amostras coletadas por lisímetros de sucção (resultado em ng/L); tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina e doxiciclina não foram detectadas.

Para ilustrar a dimensão do impacto dos antimicrobianos no ambiente, podemos utilizar como exemplo o montante de antimicrobianos veterinários vendidos pelos EUA em 2019, que foi de 11.468 toneladas¹⁵. Considerando que 42% foram destinados à produção de suínos e ainda, que de 10% a 90% são excretados via dejetos dos animais, é muito provável que uma quantidade significativa de antimicrobianos entraram no meio ambiente via rotas apresentadas na **Figura 1**. Esse cenário pode ser uma realidade também em outros países com produção intensiva de animais.

10.6 Ambiente da suinocultura e resistência antimicrobiana

Os antimicrobianos possuem como estratégia atacar cinco alvos do metabolismo bacteriano: síntese da parede celular, síntese proteica, síntese do RNA, síntese do DNA e metabolismo inter-

15. FDA, 2020.

mediário¹⁶. A resistência antimicrobiana (AMR), por sua vez, é produzida por três mecanismos: resistência intrínseca devido à estrutura normal da bactéria, a exemplo da parede celular das Gram-negativas, que confere resistência inerente às penicilinas; resistência circunstancial, quando o antimicrobiano não consegue atingir o alvo *in vivo*; e resistência adquirida, que é o mecanismo que mais ocorre e representa a evolução da bactéria contra a ação dos antimicrobianos. A resistência adquirida resulta da mutação que ocorre naturalmente nas bactérias, alterando sua estrutura e lhe conferindo a característica de resistir à ação antimicrobiana de uma molécula ou classe à qual era anteriormente sensível¹⁷. A administração dos antimicrobianos seleciona os organismos resistentes. Além da mutação de genes do genoma microbiano, elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposons, albergam genes de resistência que podem ser transmitidos horizontalmente entre as bactérias¹⁸ e são nominados como “determinantes de resistência antimicrobiana”. Bactérias resistentes a mais de três classes de antimicrobianos são classificadas como multirresistentes¹⁹.

A emergência e a persistência de bactérias resistentes e multirresistentes na cadeia de produção de carne possui um papel epidemiológico na transmissão para o homem, via alimentos e ou contaminação ambiental. A revisão de Lekagul e colaboradores²⁰ indica que as moléculas consideradas “criticamente importantes para humanos” pela Organização Mundial da Saúde (OMS) são comumente utilizadas na suinocultura mundial.

10.7 Presença de bacterias resistentes e genes de resitência na ração dos suínos

A qualidade da ração é o ponto inicial da abordagem “do campo à mesa”, que conota a integração ente os componentes da cadeia de produção de alimentos e atribui sua relevância na composição de um sistema integrado de controle de riscos ao consumidor. A ração é um dos principais insumos da produção animal e, embora para algumas categorias de animais seja submetida à esterilização, normalmente alberga uma microbiota composta também por bacterias resistentes aos antimicrobianos. Essas bactérias possuem diversas origens, da própria lavoura, no caso de ingredientes vegetais, de contaminações cruzadas e falhas de processamento dos ingredientes de origem animal, bem como intercorrências na própria fábrica de ração, entre outras.

A despeito de todos os esforços para controlar a ocorrência de bactérias patogênicas, como a *Salmonella spp.*, na maioria dos casos não se espera produzir uma ração estéril. Estudando quatro fábricas de ração para suínos no Brasil, foi demonstrada variabilidade quanto à presença de coliformes e salmonelas, em amostras do produto final, ingredientes e ambiente. As médias de positividade para coliformes no produto final (ração) e em ingredientes a granel foram de 16,25% e 19,01%, respectiva-

16. HOOPER, D.C., 2001.

17. HOLMES, A.H. et al., 2016.

18. HOLMES, A.H. et al., 2016.

19. SCHWARZ, S. et al., 2010

20. LEKAGUL, A., TANGCHAROENSATHIEN, V., YEUNG, S., 2019.

mente²¹. A presença de salmonela foi detectada em 4,96% (60/1269) do total de amostras²². O monitoramento de salmonelas é prioritário nos programas avançados de controle de qualidade, porém não é frequente a determinação de perfil de resistência, tampouco a pesquisa de seus determinantes.

Investigações científicas sobre a ocorrência de patógenos causadores de doenças transmitidas por alimentos (DTAs), em diferentes amostras da cadeia de produção de alimentos, têm caracterizado o perfil de AMR, uma vez que impõe risco direto ao consumidor. Nesse contexto, amostras de salmonelas isoladas de ração de suínos têm revelado diferentes perfis de resistência e de multiresistência²³. Anteriormente, Costa e colaboradores²⁴ indicaram a ração como um fator de introdução de AMR em granjas de frango pela observação de isolados *Enterococcus* e *Escherichia coli* resistentes a uma variedade de antimicrobianos. Esses fatos comprovam a ração como uma fonte de bactérias resistentes para os suínos.

10.8 Presença de bactérias resistentes e genes de resistência na água de bebida dos suínos

A água de bebida dos suínos é uma importante via de transmissão de patógenos, dentre os quais bactérias resistentes aos antimicrobianos. Amostras de água que violam os parâmetros microbiológicos de potabilidade já demonstram risco de contaminação dos animais.

A ocorrência de AMR em amostras oriundas de diferentes sistemas aquáticos é relativamente bem documentada na literatura. Embora poucos estudos se refiram à água de bebida de suínos, já foi demonstrado tanto perfil fenotípico como a identificação de genes de resistência em *Enterococcus*²⁵ e *Escherichia coli*²⁶ isolados dessas amostras. Um estudo realizado em granjas de suínos da região Centro-Oeste do Brasil revelou a presença de genes de resistência a pelo menos três classes de antimicrobianos. Entre eles, genes que conferem resistência a sulfanamidas, betalactâmicos, macrolídeos e aminoglicosídeos foram identificados em amostras de água de bebida dos suínos²⁷ (FARIA, 2016).

Essas evidências, consideradas conjuntamente, alertam para a necessidade da manutenção da qualidade microbiológica da água de bebida dos animais, não apenas pensando nas doenças, mas com uma visão de saúde unificada. A água de bebida também é uma fonte de transmissão de AMR para os animais e de dispersão no ambiente da granja, tornando-se um reservatório para a comunidade e os alimentos produzidos.

21. PELLEGRINI, D. et al., 2014.

22. PELLEGRINI, D. et al., 2015.

23. KICH, J.D. et al., 2011; LOPES, G.V. et al., 2015.

24. COSTA, P.M. DA. et al., 2007.

25. NOVAIS, C. et al., 2013

26. DAWANGPA, A. et al., 2021.

27. FARIA, A.C.S., 2016.

10.9 Presença de bactérias e genes de resistência nos dejetos de suínos

Os animais de produção, especialmente os criados de forma intensiva, excretam de forma persistente bactérias resistentes a diferentes antimicrobianos nas fezes. Esse fato é amplamente relatado na literatura, que indica a *Escherichia coli* e *Enterococcus*²⁸, representando respectivamente o grupo de bactérias Gram-negativas e positivas como modelos para estudos de AMR. As fezes ricamente colonizadas por essas e outras bactérias resistentes aos antimicrobianos são uma porção importante das dejeções da granja. A depender do tratamento que o dejetos recebe, tanto as moléculas de antimicrobianos como bactérias resistentes podem persistir e atingir o solo onde essa massa biológica é disposta como fertilizante.

Raschaert e colaboradores²⁹ investigaram a presença de resíduos antimicrobianos e de bactérias resistentes em amostras de dejetos suínos. Em apenas quatro das 89 amostras estudadas não foi detectado resíduo de antimicrobianos. Também foi demonstrada a presença de *Salmonella* multiresistente e *Escherichia coli* resistentes a quinolona e cefalosporina, que são classes de antimicrobianos de altamente críticos para a saúde humana³⁰ (WHO, 2019). Os determinantes de resistência (genes e plasmídeos) podem estar dentro da célula bacteriana e também soltos na matéria orgânica, devido à morte celular ou à transferência para o meio extracelular³¹. Esses determinantes também persistem nos dejetos e alcançam o solo³².

10.10 Dispersão de bactérias resistentes e genes de resistência por meio de resíduos da suinocultura no solo e águas superficiais

A disseminação das moléculas de antimicrobianos é influenciada pela forma de distribuição do dejetos, bem como do regime de chuvas, embora o comportamento varie também de acordo com as características do antimicrobiano. Quando o dejetos é distribuído na superfície do solo, a concentração dos antimicrobianos na água de escoamento é maior do que no solo, ou seja, a injeção do dejetos no solo previne o escoamento superficial dos antimicrobianos. Quanto mais cedo chover, após a distribuição dos dejetos, maior é a concentração das moléculas na água de escoamento superficial.

No caso dos genes de resistência aos antimicrobianos, essas relações não são tão evidentes, observam-se diferenças entre genes, embora a aplicação superficial resulte numa abundância maior desses genes na água de escoamento. No estudo de Barrios e colegas³³, genericamente o regime de chuvas não influenciou a abundância de genes de resistência no solo. Especificamente, para um gene estudado, a concentração no solo aumentou após uma semana de aplicação do dejetos, tanto no solo como na água de escoamento superficial, demonstrando o efeito direto da aplicação.

28. EFSA, 2019.

29. RASSCHAERT, G. et al., 2020.

30. WHO, 2019.

31. ZAREI-BAYGI, A.; SMITH, A.L., 2021.

32. BARRIOS, R.E. et al., 2020

33. BARRIOS, R.E. et al., 2020.

O dejetos de suínos é amplamente utilizado como biofertilizante, para áreas de pastagens e outras culturas em algumas regiões do Brasil. Esse uso agrônômico é importante, tanto para a sustentabilidade ambiental da suinocultura quanto para o aporte de nutrientes ao solo. Porém, essas práticas são reconhecidas como rotas de transmissão de AMR para humanos³⁴, o que alerta para a necessidade de redução da entrada das moléculas e bactérias resistentes nessa rota. Embora sejam utilizadas várias formas de manejo e tratamento de dejetos, o efeito benéfico destes sobre bactérias resistentes e/ou determinantes de resistência ainda não é evidente.

A dispersão de bactérias resistentes por meio de resíduos da suinocultura até os rios localizados na mesma bacia hidrográfica tem sido estudada em vários países. No oeste de Santa Catarina, após três anos de monitoramento de salmonela, foi possível identificar níveis importantes de multirresistência nos isolados de água do rio. Identificou-se também genótipos semelhantes em amostras originadas do rio e de granja de suínos localizadas na mesma área³⁵. Estes resultados sugerem a dispersão de cepas de salmonela, resistentes aos antimicrobianos, a partir da granja de suíno para o rio adjacente à propriedade rural.

10.11 Atuação dos sistemas de tratamento e manejo dos dejetos na propagação de ATM e AMR

Os principais mecanismos de remoção dos compostos antimicrobianos nos dejetos ocorrem por biodegradação, por processos de sorção e de captação³⁶. Os primeiros estão relacionados com a atividade biológica e ocorrem desde a etapa de armazenamento na esterqueira até a fase de tratamento biológico no biodigestor, na compostagem ou em lagoas de tratamento. A sorção ocorre tanto fisicamente por adsorção quanto biologicamente. Várias moléculas dos antimicrobianos têm grande afinidade com o material particulado e coloidal presente no dejetos e tendem a ser removidas da fração líquida em grande quantidade por processos de separação sólido-líquido. Portanto, uso de tanques de sedimentação, separação com floculantes e uso de peneiras são operações de separação de fases que contribuem para remover quantidades significativas do antimicrobiano da fração líquida. Nos processos biológicos, onde ocorre produção de biomassa ativa, lodos ativados ou lagoas com microalgas, existe o processo de sorção biológica, em que o antimicrobiano é removido da fração líquida pela assimilação da molécula pela célula. Ainda nessa linha, temos os processos de captação, promovidos por plantas que capturam as substâncias por meio do seu sistema radicular. Esse último processo muito observável em plantas aquáticas em lagoas de tratamento ou sistemas tipo *wetlands*.

Os antimicrobianos excretados pelos animais são biodegradados durante a estocagem em esterqueiras e nas etapas posteriores de tratamento dos dejetos, com eficiência relacionada a inúmeros

34. CHECCUCCI, A. et al., 2020.

35. PALHARES, J.C.P et al., 2014.

36. GABALLAH, M.S. et al., 2021.

fatores como: temperatura, atividade dos microrganismos presentes no meio, presença ou ausência de oxigênio, penetração de luz, disponibilidade de nutrientes, dentre outros fatores (DU; LIU, 2012). Como exemplos, podemos citar alguns antimicrobianos da classe dos macrolídeos, que são considerados pouco persistentes, com meia-vida, tempo necessário para a concentração reduzir à metade, inferior a 2 dias, muito divergente das tetraciclinas, que podem apresentar meia-vida superior a 100 dias³⁷. Apesar de os macrolídeos serem considerados pouco persistentes, a presença de tiamulina foi observada por mais de 200 dias durante estocagem dos dejetos a 20 °C em esterqueiras³⁸. Tais variações possivelmente estavam relacionadas às diferenças de condições ambientais a que os compostos antimicrobianos foram expostos.

A velocidade de biodegradação também se relaciona com características toxicológicas do antimicrobiano. A ação bactericida ou bacteriostática do antimicrobiano pode causar um efeito tóxico nos microrganismos envolvidos no tratamento biológico e inibir parcialmente a eficiência de tratamento do dejetos. Em biodigestores, por exemplo, as tetraciclinas podem ser degradadas a níveis variáveis de 46% a 98% em relação à concentração inicial no dejetos, porém podem promover quedas na produção de biogás de até 100%³⁹. Em rotas aeróbias de tratamento, como a compostagem, é comum observar altas eficiências de remoção (entre 60% a 99%) das moléculas ativas dos antimicrobianos. Nesse caso, as moléculas sensíveis às altas temperaturas e suscetíveis à oxidação são as mais bem removidas no processo de compostagem. O efeito da oxidação é facilmente observado em lagoas de tratamento de dejetos com aeração forçada, também chamado de lodo ativado.

Os mecanismos de degradação envolvidos são bastante complexos. Embora o termo “biodegradação” implique uma decomposição da substância original do antimicrobiano, outras vias de eliminação envolvem coprodutos de transformação dos compostos originais. Podemos destacar processos proclamados responsáveis, como a desmetilação, N-acetilação, epimerização, hidrólise e clivagem. No entanto, esses últimos podem ter uma pequena contribuição para o processo de remoção geral da molécula no dejetos. Enquanto a clivagem é confirmada para macrolídeos e -lactâmicos, a epimerização ocorre com as tetraciclinas, a desmetilação, assim como a N-acetilação, ocorrem normalmente com a classe das sulfonamidas (SPIELMEYER, 2018).

Por outro lado, quando os processos biológicos são estimulados por controles ambientais, uso de aditivos nutricionais e/ou adição de enzimas ou microrganismos externos, eles podem aumentar a velocidade de degradação dos antimicrobianos e reduzir a abundância de genes de resistência. Como exemplo, Zhong e colegas⁴⁰ observaram que, durante a compostagem com adição de bactérias externas, houve o aumento de genes associados à atividade microbiana e a redução drástica de genes de resistência contra sulfonamidas; isso quando comparado com processo convencional. Em outras palavras, o aumento da eficiência da compostagem resultou em menor quantidade de

37. MASSÉ, D., SAADY, N., GILBERT, Y., 2014.

38. SCHLÜSENER, M.P., VON ARB, M.A., BESTER, K. et al., 2006.

39. STEINMETZ, R.L. et al., 2017.

40. ZHONG, B. et al., 2021.

resíduos de antibióticos e de genes associados à resistência. Sendo assim, consorciar alternativas de tratamento dos dejetos é indicado para ampliar a eficiência de degradação das moléculas bioativas e, conseqüentemente, mitigar os riscos associados.

10.12 Considerações finais

O desafio de contribuir para o controle do alastramento da resistência antimicrobiana posto para suinocultura brasileira está ancorado nas alarmantes estimativas de agravo à saúde humana por bactérias resistentes aos antimicrobianos e pela necessidade da abordagem de “saúde única” que o tema exige. Tanto a dissipação e persistência de resíduos de antimicrobianos quanto de determinantes de resistência antimicrobiana devem ser considerados na produção animal intensiva como um problema de saúde coletiva.

Para atacar esse problema, são necessárias duas estratégias complementares de trabalho: uma direcionada a todo universo de boas práticas de produção que reduzem a necessidade do uso de antimicrobianos, ou seja, saúde e bem-estar dos animais; e a outra em boas práticas de tratamento dos resíduos da produção, dejetos e animais mortos, para que se permita a degradação das moléculas e menor impacto ambiental.

10.13 Referências bibliográficas

ABCS. Produção de suínos: teoria e prática. 1. ed. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <http://abcs.org.br/wp-content/uploads/2020/06/01_Livro_producao_bloq_reduce.pdf> Acesso em: 15 set. 2021.

AGA, D. S.; GOLDFISH, R.; KULSHRESTHA, P. Application of ELISA in determining the fate of tetracyclines in land-applied livestock wastes. **Analyst**, v. 128, p. 658–662, 2003.

ANDERSEN, H. M. L.; DYBKJÆR, L.; HERSKIN, M. S. Growing pig's drinking behavior: number of visits, duration, water intake and diurnal variation. **Animal**, v. 8, p. 1881-1888, 2014.

AWAD, Y. M. et al. Veterinary antibiotics contamination in water, sediment, and soil near a swine manure composting facility. **Environmental Earth Sciences**, v. 71, p. 1433–1440, 2014.

BARRIOS, R. E. et al. Fate and transport of antibiotics and antibiotic resistance genes in runoff and soil as affected by the timing of swine manure slurry application. *Science of The Total Environment*, v. 712, p. 136505, 10 Apr. 2020.

CAMPAGNOLO, E.R. et al. Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. **The Science of the Total Environment**, v. 299, p. 89-95, 2002.

CATRY, B. et al. Characteristics of the antibiotic regimen that affect antimicrobial resistance in urinary pathogens. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 7, p. 76-82, 2018.

CHECKLEY S. L. et al. Associations between antimicrobial use and the prevalence of antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* from feedlot cattle in western Canada. **Canadian Veterinary Journal**, v. 51, p. 853-861, 2010.

CHECCUCCI, A. et al. Exploring the animal waste resistance; the spread of antimicrobial resistance genes through the use of livestock manure. **Frontiers in Microbiology**, 22 Jul. 2020.

CHEN, Y. et al. Occurrence and dissipation of veterinary antibiotics in two typical swine wastewater treatment systems in east China. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 184, n. 4, p. 2205-2217, 2012.

CHRISTIAN, T. et al. Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. **Acta hydrochimica et hydrobiologica**, v. 31, n. 1, p. 36-44, 2003.

COSTA, P. M. da. et al. Antimicrobial resistance in *Enterococcus* ssp. and *Escherichia coli* isolated from poultry feed and feed ingredients. **Veterinary Microbiology**, n. 120, p. 122-131, 2007.

DAWANGPA, A. et al. Genotypic and phenotypic situation of antimicrobial drug resistance of *Escherichia coli* in water and manure between biogas and non-biogas swine farms in central Thailand. **Journal of Environmental Management**, v. 279, s111659, 2021.

DU, L.; LIU, W. Occurrence, fate, and ecotoxicity of antibiotics in agro-ecosystems: a review. **Agro-nomy for Sustainable Development**, v. 32, n. 2, p. 309–327, 2012.

FDA Summary report 2019 on Antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/144427/download>>. Acesso em: 15 set. 2021.

EFSA. Technical specifications on harmonised monitoring of antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from food-producing animals and food. **EFSA Journal**, v. 17, n. 6, p. 709, 2019.

FARIA, A.C.S. de. **Avaliação dos parâmetros físico-químicos, microbiológicos e detecção de genes de resistência aos antimicrobianos de águas de granjas de suínos e de lagos de zoológico e metagenômica da água de granjas de suínos**. 2016. 77 f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) -Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Agronomia, Medicina Veterinária e Zootecnia, Cuiabá, 2016.

GABALLAHA M. S. et al. A review targeting veterinary antibiotics removal from livestock manure management systems and future outlook. **Bioresource Technology**, v. 333, p. 125069, 2021.

HALLER, M. Y. et al. Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 952, p. 111–120, 2002.

HAMSCHER, G. et al. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 74, p. 1509-1518, 2002.

HAMSCHER, G. et al. Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 24, n. 4, p. 861-868, 2005.

HOLMES, A. H. et al. **Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance**. *Lancet*, v. 387, p. 176-187, 2016.

HOOPER, D. C. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n.1, p. 9-15, 2001.

HU, X.; ZHOU, Q.; LUO, Y. Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. **Environmental Pollution**, v. 158, p. 2992-2998, 2010.

JACOBSEN. A. M.; HALLING-SØRENSEN, B. Multi-component analysis of tetracyclines, sulfonamides and tylosin in swine manure by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 384, p. 1164–1174, 2006.

KICH, J. D. et al. Prevalence, distribution, and molecular characterization of Salmonella recovered from swine finishing herds and a slaughter facility in Santa Catarina, Brazil. **International Journal of Food Microbiology**, v. 151, n. 3, p. 307-313, 2011.

KUNZ, A.; MIELE, M.; STEINMETZ, R.L.R. Advanced swine manure treatment and utilization in Brazil. **Bioresource Technology**, v. 100, n. 22, p.5485-5489, 2009.

LEKAGUL, A.; TANGCHAROENSATHIEN, V.; YEUNG, S. Patterns of antibiotic use in global pig production: a systematic review. **Veterinary and Animal Science**, v. 7, Jun. 2019.

LI, X. et al. Antibiotic residues in liquid manure from swine feedlot and their effects on nearby groundwater in regions of North China. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 11565-11575, 2018.

LOPES, G. V. et al. Resistance Phenotypes and Genotypes of Salmonella enterica subsp. enterica Isolates from Feed, Pigs, and Carcasses in Brazil. **Journal of Food Protection**, v. 78, p. 407-413, 2015.

MARTÍNEZ-CARBALLO, E. et al. Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. **Environmental Pollution**, v. 148, n. 2, p. 570-579, 2007.

MASSÉ, D.; SAADY, N.; GILBERT, Y. Potential of Biological Processes to Eliminate Antibiotics in Livestock Manure: An Overview. **Animals**, v. 4, n. 2, p. 146-163, 4 abr. 2014.

NOVAIS, C. et al. Spread of multidrug-resistant Enterococcus to animals and humans: an underestimated role for the pig farm environment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, p. 2746-2754, 2013.

OLIVEIRA, P. A. V. de (Coord.). Manual de manejo e utilização dos dejetos de suínos. Concórdia: Embrapa-CNPISA, 1993. 188 p. (EMBRAPA-CNPISA. Documentos, 27). Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/434003/manual-de-manejo-e-utilizacao-dos-dejetos-de-suinos>> Acesso em: 15 set. 2021..

OLIVEIRA, D.A. et al. Occurrence and mobility of antimicrobials and in Oxisol with application of swine slurry. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 21, n. 2, p. 391-400, 2016.

OLIVEIRA, P.A.V. Uso racional da água na suinocultura. Disponível em: <http://www.cnpsa.embrapa.br/pnma/pdf_doc/7-PauloArmando_agua.pdf> Acesso em: 15 set. 2021.

PALHARES, J.C.P.; GAVA, D.; LIMA, G.J.M.M. de. Influência da estratégia nutricional sobre o consumo de água de suínos em crescimento e terminação. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS DE ANIMAIS, 1., 2009, Florianópolis. **Anais...** Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2009. v. 2. p. 251-256.

PALHARES, J.C.P. et al. *Salmonella* and antimicrobial resistance in an animal-based agriculture river system. **Science of the Total Environment**, v. 472, p. 654-661, 2014.

PAN, X. et al. Residual veterinary antibiotics in swine manure from concentrated animal feeding operations in Shandong Province, China. **Chemosphere**, v. 84, p. 695-700, 2011.

PELLEGRINI, D. da C.P. et al. Inspeção de boas práticas de fabricação e enumeração de coliformes totais em fábricas de ração para suínos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 34, n. 6, supl. 2, p. 3767-3776, 2013.

PELLEGRINI, D. da C. P. et al. Distribution of *Salmonella* clonal groups in four Brazilian feed mills. **Food Control**, v. 47, p. 672-678, 2015.

PERU, K.M. Development of a hydrophilic interaction chromatography–mass spectrometry assay for spectinomycin and lincomycin in liquid hog manure supernatant and run-off from cropland. **Journal of Chromatography A**, v. 1107, p. 152–158, 2006.

RASSCHAERT, G. et al. Antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria in pig slurry used to fertilize agricultural fields. **Antibiotics**, v. 9, n. 34, 2020.

SANTA CATARINA, Instituto do Meio Ambiente/Fundação do Meio Ambiente. Instrução Normativa nº 11, Suinocultura, 2014. Florianópolis, 2014. Disponível em: <https://static.fecam.net.br/uploads/273/arquivos/654746_in_11_Suinocultura.pdf> Acesso em: 15 set. 2021.

SARMAH, A.K.; MEYER, M.T.; BOXALL, A.B. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. **Chemosphere**, v. 65, n. 5, p. 725–759, 2006.

SCHLÜSENER, M.P.; VON ARB, M.A.; BESTER, K. Elimination of macrolides, tiamulin, and salinomycin during manure storage. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 51, n. 1, p. 21-28, 2006.

SCHWARZ, S. et al. Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. **Veterinary Microbiology**, v. 141 p. 1-2, 2010.

SORACI A. L. et al. Exposure variability of fosfomycin administered to pigs in food or water: Impact of social rank. **Research in Veterinary Science**, v. 96, p. 153-159, 2014.

S.O.S. Suínos. Informativos técnicos. Tabela de desempenho de cevado. Disponível em: <<http://www.sossuinos.com.br/Tecnicos/info40.htm>> Acesso em: 24 jun. 2021.

SPIELMEYER, A. Occurrence and fate of antibiotics in manure during manure treatments: a short review. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 9, p. 76–86, 2018.

STEINMETZ, R.L.R. et al. *In vitro* assay for antimicrobial interaction evaluation and risk assessment of antimicrobials in anaerobic digestion of swine manure. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE EPIDEMIOLOGY AND CONTROL OF BIOLOGICAL, CHEMICAL AND PHYSICAL HAZARDS IN PIG AND PORK, 12., 2017, Foz do Iguaçu. **Proceedings Book**. Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2017. p. 148-152. SafePork 2017. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/165787/1/final8667.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2021.

TONG, Z. L. et al. Anaerobic digestion of animal manure contaminated by tetracyclines. **Huan Jing Ke Xue**, v. 33, p. 1028-1032, 2012.

WHO, 2019. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2021.

ZAREI-BAYGI, A.; SMITH, A.L. Intracellular versus extracellular antibiotic resistance genes in the environment; prevalence, horizontal transfer, and mitigation strategies. **Bioresource Technology**, v. 319, Jan. 2021.

ZHANG L. et al. Antibiotic administration routes significantly influence the levels of antibiotic resistance in gut microbiota. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 57, p. 3659-3666, 2013.

ZHAO, L.; DONG, Y-H.; WANG, H. Residues of veterinary antibiotics in manures from feedlot livestock in eight provinces of China. **Science of the Total Environment**, v. 408, p. 1069-1075, 2010.

ZHONG, B. et al. Effect of bioaugmentation on lignocellulose degradation and antibiotic resistance genes removal during biogas residues composting. **Bioresource Technology**, v. 340, Nov. 2021.

ZHOU, L.J.; YING, G.G.; LIU, S. Excretion masses and environmental occurrence of antibiotics in typical swine and dairy cattle farms in China. **Science of the Total Environment**, v. 444, p.183-195, 2013.

REALIZAÇÃO



APOIO:



MINISTÉRIO DA
AGRICULTURA, PECUÁRIA
E ABASTECIMENTO



SISTEMA ABCS:



CONTRIBUINTES DO FNDS:

PRODUTORES E ASSOCIAÇÃO



EMPRESAS AMIGAS





ISBN: 978-85-68384-12-1

CDL



9 788568 384121