



Nutri·Time

Revista Eletrônica

Vol. 16, Nº 01, Jan/Fev de 2019

ISSN: 1983-9006

www.nutritime.com.br

A Nutritime Revista Eletrônica é uma publicação bimestral da Nutritime Ltda. Com o objetivo de divulgar revisões de literatura, artigos técnicos e científicos bem como resultados de pesquisa nas áreas de Ciência Animal, através do endereço eletrônico: <http://www.nutritime.com.br>. Todo o conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos seus autores.

RESUMO

A utilização indiscriminada de antimicrobianos é um problema de saúde pública. O emprego dessas drogas por animais e humanos é apontado como uma das causas da resistência bacteriana. Recentemente, foi descoberto o gene *mcr-1* em um plasmídeo de *Escherichia coli* em suínos, e acredita-se que esse gene de resistência tenha sido transferido para humanos através de alimentos de origem animal. Em 2016, o emprego da colistina como promotor de crescimento foi proibido no Brasil, com restrição para fins terapêuticos. Dessa forma, pretende-se reduzir o uso da colistina na produção animal e, assim, diminuir a incidência e a transferência de bactérias resistentes, já que esse antimicrobiano é utilizado para o tratamento da diarreia pós-desmame em leitões. O maior problema na aplicação de antimicrobianos na medicina veterinária é a falta de padronização no tratamento de determinadas enfermidades e o uso de doses acima ou abaixo das recomendadas. As alternativas existentes para a substituição da colistina no tratamento das diarreias em leitões e como promotor de crescimento ainda apresentam resultados contraditórios, e o manejo segue como o principal fator para evitar a ocorrência dessas doenças e reduzir o uso de antimicrobianos.

Palavras-chave: *E. coli*, leitões, plasmídeos, polimixinas.

A colistina como promotor de crescimento na suinocultura: impactos na saúde pública

E. coli, leitões, plasmídeos, polimixinas.

Carolina Schell Franceschina^{1*}

Graciele Dalise Schirmann¹

Brenda Santaiana Prato²

Bruna Souza de Lima Cony²

Willian Lehr²

¹Alunas de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). *E-mail: carolschell@gmail.com.

²Alunos de graduação no curso de Zootecnia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

COLISTIN AS GROWTH PROMOTER IN PIG PRODUCTION: IMPACTS ON PUBLIC HEALTH ABSTRACT

The indiscriminated use of antimicrobials is a public health problem. The use of these drugs by animals and humans is pointed out as one of the causes of bacterial resistance. Recently, the *mcr-1* gene has been discovered in an *Escherichia coli* plasmid in swine, and it is believed that this resistance gene has been transferred to humans through animal foods. In 2016, the use of colistin as growth promoter was banned in Brazil, with restriction for therapeutic purposes. Thus, it is intended to reduce the use of colistin in animal production and, thus, to reduce the incidence and transfer of resistant bacteria, since this antimicrobial is widely used for the treatment of post-weaning diarrhea in piglets. The major problem in the use of antimicrobials in Veterinary Medicine is the lack of standardization in the treatment of certain diseases and the use of doses above or below the recommended. The existing alternatives for the replacement of colistin in the treatment of diarrhea in piglets and as a growth promoter still present contradictory results, and management remains the main factor to avoid the occurrence of these diseases and reduce the use of antimicrobials.

Keyword: *E. coli*, piglets, plasmids, polimixins.

INTRODUÇÃO

Existem evidências de que o uso de antimicrobianos tanto para humanos quanto para animais está intimamente relacionado ao surgimento da resistência bacteriana, o que já é discutido desde a década de 1970 (SPINOSA et al., 2006). Além disso, existe a questão da transferência dessa resistência entre os animais e dos animais para os humanos. O uso indiscriminado de diferentes antimicrobianos em animais sem um procedimento e uma prescrição padrão, muitas vezes com a dosagem acima ou abaixo da recomendada, e o uso de novas drogas de amplo espectro contribuem para o surgimento da resistência bacteriana (REGULA et al., 2009).

O sulfato de colistina, também conhecido como polimixina E, pertence à classe dos antibióticos polimixinas e é ativo contra muitas bactérias Gram-negativas, principalmente as bactérias entéricas, e tem sido usado há muitas décadas na Medicina Veterinária (SPINOSA et al., 2006). Em suínos, a colistina é utilizada principalmente contra as diarreias em leitões na época do desmame, tanto de forma terapêutica como de forma preventiva e como promotor de crescimento (SOBESTIANSKY et al., 1999). Mais recentemente, o interesse pela colistina na Medicina Humana aumentou pelo fato de que esse antibiótico é o último recurso em casos de fibrose cística ou de infecções causadas por bactérias multirresistentes (KEMPF et al., 2016). Em dezembro de 2016, o MAPA proibiu o uso da colistina como promotor de crescimento no Brasil devido aos casos de resistência bacteriana, com indicação restrita para fins terapêuticos (BRASIL, 2016).

Recentemente, descobriu-se a existência do gene *mcr-1* que codifica a enzima fosfoetanolamina transferase, conferindo resistência à bactéria *Escherichia coli* contra a colistina. O gene, presente em um plasmídeo e facilmente transferível, foi isolado de animais, alimentos e seres humanos na China (LIU et al., 2016). Essa descoberta despertou uma maior preocupação entre os profissionais da Medicina Humana e da Medicina Veterinária, pois esse plasmídeo pode ser transferido não só entre os animais, mas também de animais para pessoas, provocando o surgimento de bactérias super-resistente entre os humanos (LIU et al., 2016).

O objetivo com esta revisão é esclarecer como o uso de antimicrobianos, principalmente na produção de suínos como prevenção de diarreia em leitões, pode provocar o surgimento da resistência bacteriana. Além disso, esclarecer como as descobertas recentes sobre o método de resistência bacteriana contra a colistina pode afetar a saúde pública.

Antimicrobianos na produção animal

Os antimicrobianos são substâncias químicas que matam ou inibem o crescimento de microrganismos, sendo empregados na Medicina Veterinária como medicamentos para o tratamento ou para a prevenção de doenças, e ainda como aditivo nas rações, a fim de melhorar o desempenho zootécnico dos animais (SPINOSA et al., 2006). De acordo com a World Health Organization (WHO, 2001), os promotores de crescimento são substâncias não-nutrientes, administradas aos animais por via oral ou parenteral, com o objetivo de aumentar a produtividade através do maior ganho de peso e da melhora da conversão alimentar.

Existem diversos mecanismos de ação pelos quais os promotores de crescimento podem atuar: através da eliminação ou redução da atividade de microrganismos causadores de doenças subclínicas; através da redução da competitividade e estimulação do crescimento de microrganismos benéficos no intestino; e pela maior capacidade de absorção de nutrientes devido ao adelgaçamento da parede intestinal (BERTECHINI, 2013). Neste caso, os antimicrobianos são utilizados em doses subterapêuticas, abaixo daquelas recomendadas no caso de doenças clínicas (ARIAS & CARRILHO, 2012).

Na produção de animais monogástricos (aves e suínos), os principais antimicrobianos utilizados de forma terapêutica são: sulfonamidas, penicilinas, polipeptídeos, lincosamidas, cefalosporinas e quinolonas (aves), e tetraciclina, sulfonamidas, cefalosporinas, fluorquinolonas e aminoglicosídeos (suínos) (GUARDABASSI et al., 2010). As classes de antimicrobianos utilizadas em animais são, portanto, as mesmas utilizadas em humanos, com exceção das drogas de última geração, que são usadas exclusivamente na Medicina Humana (ARIAS & CARRILHO, 2012). Já os antimicrobianos

adicionados na ração como promotores de crescimento são somente aqueles registrados na Divisão de Fiscalização de Aditivos (DFA) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), com lista atualizada em dezembro de 2016 (BRASIL, 2016). Constam na lista os antimicrobianos dos grupos de antibióticos ciclodepsipeptídeos, macrolídeos, bambermicinas, ionóforos e lincosamidas, todos utilizados em doses subterapêuticas (SPINOSA et al., 2006).

Cerca de 50% dos antimicrobianos produzidos mundialmente são voltados para uso humano, sendo a outra metade utilizada para a profilaxia e o tratamento de doenças em animais e na agricultura ou como promotores de crescimento (ARIAS & CARRILHO, 2012). Em um estudo realizado na Suíça acerca do uso de antimicrobianos em Medicina Veterinária, os autores demonstraram que muitos dados sobre a dosagem e o tipo de princípio ativo prescrito são perdidos. Em outros casos, as dosagens foram de até 30% acima da recomendada para o tratamento de doenças, inclusive em animais de companhia, ou foram utilizadas subdoses. Neste caso, a subdose no tratamento de patógenos é de alto risco para a ocorrência de resistência bacteriana (REGULA et al., 2009). Resultados semelhantes foram encontrados em trabalhos realizados com frangos de corte (LADELY et al., 2007) e suínos (STINE et al., 2007).

A resistência bacteriana

A resistência bacteriana é, atualmente, um assunto amplamente discutido na Medicina Humana. Nos últimos anos, foram noticiados diversos casos de bactérias super-resistentes em que nenhum antimicrobiano surtiu efeito. A resistência bacteriana é um fenômeno biológico em que os microrganismos conseguem se multiplicar ou sobreviver mesmo na presença de níveis terapêuticos de um determinado antimicrobiano (SPINOSA et al., 2006). A resistência pode ser natural (como a resistência de bacilos Gram-negativos à penicilina) ou adquirida. A resistência adquirida, mais preocupante, pode ocorrer pela aquisição de genes de resistência (nos plasmídeos, por exemplo), recombinação de DNA no cromossomo ou por mutação (SPINOSA et al., 2006). O uso intensivo de antimicrobianos pode resultar na seleção de bactérias resistentes, pois a

ocorrência da resistência está relacionada à pressão de seleção do agente às drogas utilizadas. A presença e o grau de resistência apresentam alta variabilidade devido às variações regionais no tipo de método utilizado como tratamento, ou pelo uso do princípio ativo como aditivo zootécnico nas rações (SATO et al., 2015).

Existem diversos movimentos para o banimento do uso de antimicrobianos como promotores de crescimento nos animais de produção, que são justificados pelo surgimento de microrganismos resistentes (BERTECHINI, 2013). Além disso, existem evidências de que o uso dessas drogas tanto para humanos quanto para animais está intimamente relacionado ao surgimento da resistência, o que já é discutido desde a década de 1970 (SPINOSA et al., 2006). Dessa forma, desde 2008, a União Europeia aboliu totalmente o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento, e os Estados Unidos estão reduzindo drasticamente o seu uso. No Brasil, já houve algumas proibições pelo MAPA, como a fabricação e o uso do carbadox em suínos (2005, já abolido da União Europeia desde 1998 por ser considerado cancerígeno), o uso de espiramicina, eritromicina, anfenóis, tetraciclina, beta-lactâmicos, quinolonas e sulfonamida sistêmica (2009).

No final do ano de 2016, o MAPA lançou a Instrução Normativa 45, proibindo o uso do sulfato de colistina como aditivo promotor de crescimento, permanecendo, ainda, liberado para uso terapêutico (BRASIL, 2016). A colistina foi usada por décadas na Medicina Veterinária, mas, nos últimos anos, o interesse pela colistina na Medicina Humana aumentou consideravelmente, pois ela é o último recurso no tratamento de pacientes com fibrose cística ou infecções causadas por bactérias super-resistentes a outras drogas (KEMPF et al., 2016).

O uso da colistina na produção de suínos e a resistência bacteriana

A colistina é um antibiótico pertencente ao grupo das polimixinas, produzidas pelo *Bacillus polymyxa*. Existem seis tipos de polimixinas (A, B, C, D, E e M), e somente duas (B e E) tem uso terapêutico. A polimixina E é denominada sulfato de colistina e apresenta atividade antimicrobiana menor do que a

polimixina B (SPINOSA et al., 2006). Ela é usada na Medicina Veterinária há décadas, em todos os continentes, sendo ativa contra muitas bactérias Gram-negativas, principalmente para a prevenção e o tratamento de infecções por enterobactérias (KEMPF et al., 2016). Em suínos e outras espécies, é utilizada em casos de doenças entéricas, principalmente nos casos de diarreia causadas por *E. coli* e *Salmonella* spp. (BRIYNE et al., 2014).

A colistina costuma ser empregada como tratamento profilático quando os leitões passam da maternidade para a creche. Nesse período, as mudanças na dieta, que passa de líquida para sólida, associadas a fatores ambientais (instalações mal planejadas para o número de leitões, temperatura e umidade relativa fora da zona de conforto, água de má qualidade e problemas de higiene) e aos baixos pesos ao desmame provocam a síndrome da diarreia pós-desmame, também conhecida como colibacilose pós-desmame (SATO et al., 2015). A colistina é um dos antibióticos mais recomendados e utilizados para a prevenção e o controle da diarreia pós-desmame, causada principalmente pelo agente *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC) (SOBESTIANSKY et al., 1999).

A patogênese da ETEC na colibacilose pós-desmame é determinada por dois principais fatores de virulência: a presença de adesinas fimbriais e a produção de enterotoxinas termolábeis e/ou termoestáveis. A doença entérica segue com hipersecreção e redução na absorção intestinal, causando diarreia intensa entre uma e duas semanas após o desmame (QUINN et al., 2005). Em um estudo testando diversos antimicrobianos em suínos com diarreia provocada por ETEC, os resultados mostraram que houve resistência em maior ou menor grau a todas as substâncias, inclusive a colistina, com associação significativa entre os fatores de virulência e os princípios-ativos (SATO et al., 2015).

Estima-se que na França 90% dos produtores usem colistina nos leitões no período pós-desmame (KEMPF et al., 2013); na Bélgica e na Áustria são mais de 30% (CALLENS et al., 2012; TRAUFLER et al., 2014); e, na Alemanha, a colistina foi o antibiótico mais utilizado em leitões (VAN RENNINGS et al., 2015). Em um estudo realizado na

Espanha, a colistina foi o medicamento mais utilizado em suínos com doença entérica ou de maneira profilática sem qualquer tipo de diagnóstico (CASAL et al., 2007). Assim como nos Estados Unidos e na União Europeia, o uso da colistina como promotor de crescimento é proibido no Canadá, com uso permitido somente para fins terapêuticos e com intensa vigilância (RHOUMA et al., 2015). A China é o país que mais utiliza a colistina na produção animal como terapia medicamentosa ou como promotor de crescimento, com 11.942 toneladas em 2015 e previsão de 16.500 toneladas em 2021 (LIU et al., 2016).

Tendo em vista o seu uso disseminado na Medicina Veterinária, estudos mostraram a existência de bactérias do gênero Enterobacteriaceae resistentes à colistina em diferentes graus ao redor do mundo (RHOUMA et al., 2016). A produção animal é apontada como o principal amplificador e disseminador de *E. coli* resistente à colistina ao redor do mundo, com o maior grau na produção de suínos, principalmente (LIU et al., 2016), e o seu uso concomitante em animais e humanos representa um perigo para a saúde pública.

O mecanismo mais documentado sobre a resistência à colistina em *E. coli* e *Salmonella* é uma mutação que leva a modificações estruturais no lipídio A, reduzindo a interação eletrostática entre o antibiótico e a bactéria. Essa mutação foi a responsável pela resistência da *E. coli* ao longo de muitos anos, mas hoje sabe-se que esse não é o único mecanismo existente. Em 2015, um estudo evidenciou, pela primeira vez, a existência do gene *mcr-1*, que codifica a enzima fosfoetanolamina transferase, conferindo resistência à *E. coli*.

O gene, presente em um plasmídeo e facilmente transferível entre bactérias, foi isolado de animais, alimentos e pessoas na China (LIU et al., 2016). Desde então, o gene *mcr-1* foi isolado de outras bactérias (*Klebsiella pneumoniae* e *Salmonella* spp.) em animais e humanos em outros locais da Ásia, além da África, América do Sul e Europa (SKOV & MONNET, 2016). Apesar da descoberta recente, em um estudo realizado na Europa, verificou-se que esse gene estava presente em *E. coli* provenientes de amostras de alimentos de origem animal desde

2004, e sugere que o *mcr-1* é transportado por animais via produção de clones, e não pelo cruzamento de cepas bacterianas. O resultado reforça que a disseminação da bactéria resistente à colistina ocorre através dos plasmídeos (EL GARCH et al., 2017).

No Brasil, pesquisadores isolaram *E. coli* positiva para o gene *mcr-1* de frangos de corte e de suínos em granjas de São Paulo, Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina. Os achados foram semelhantes em outros países da América do Sul (Bolívia, Colômbia, Equador e Peru) (FERNANDES et al., 2016a). No Japão, detectou-se a presença de *E. coli mcr-1*-positivas em amostras de animais saudáveis coletadas ao longo de dez anos (KAWANISHI et al., 2017). Em uma granja no Reino Unido, leitões com diarreia pós-desmame foram tratados com colistina. De todas as amostras de *E. coli* recuperadas das fezes, cerca de 1,3% era *mcr-1*-positiva. Vinte meses após o uso da colistina e com práticas de manejo higiênicas, não havia *E. coli mcr-1*-positiva nas fezes desses suínos, indicando que é possível reduzir a ocorrência da *E. coli* resistente à colistina cessando o uso desse antimicrobiano (RANDALL et al., 2018).

Além do gene *mcr-1*, já foram encontrados os genes *mcr-2* em suínos na Europa, e *mcr-3* em suínos de pequenas criações em áreas rurais da China, mostrando que o gene de resistência à colistina não está presente somente nos sistemas intensivos de produção (LI et al., 2018). Os genes *mcr-4* e *mcr-5* foram encontrados em bactérias do gênero *Salmonella* em gansos, patos, pombos, frangos e suínos na China, mas poucas pesquisas foram realizadas (CHEN et al., 2018). Em 2016, foi documentado o primeiro caso brasileiro do isolamento de *E. coli* positiva para o gene *mcr-1* de um paciente humano diabético com uma úlcera infeccionada no pé. Após diferentes tratamentos com antimicrobianos ao longo de mais de um mês e sem nenhum benefício, o paciente sofreu a amputação do membro devido à necrose (FERNANDES et al., 2016b).

Apesar de todo o progresso na suinocultura moderna, a diarreia pós-desmame segue como um dos problemas com maiores perdas econômicas na

produção de suínos. O uso de antibióticos como a colistina antes ou após o surgimento da doença clínica mitigou significativamente as perdas econômicas causadas por essa enfermidade, mas o aumento da resistência bacteriana tem levado a falhas terapêuticas e à busca por alternativas ao uso desses medicamentos (RHOUMA et al., 2017).

Alternativas ao uso da colistina

Alguns estudos sugerem o uso de prebióticos e probióticos como alternativa aos antimicrobianos para suínos. Prebióticos como a inulina e os oligossacarídeos e probióticos contendo *Bacillus* já demonstraram efetividade em melhorar o desempenho e reduzir a incidência de diarreias (BADIA et al., 2012; YANG et al., 2016). Os ácidos orgânicos também apresentaram resultados promissores, com a manutenção da integridade da mucosa intestinal e melhora do desempenho, mas já apresentaram algum grau de resistência bacteriana (SUIRYANRAYNA & RAMANA, 2015). Outro estudo, testando beta-ácidos do lúpulo na dieta de leitões recém-desmamados, mostrou que os efeitos como promotor de crescimento foram semelhantes aos da colistina (SBARDELLA et al., 2016).

Apesar da necessidade da busca por alternativas, as condições das instalações e a vacinação são as estratégias principais para a prevenção da diarreia pós-desmame em suínos e a redução do uso de antimicrobianos. Por outro lado, a comprovação da efetividade dos métodos alternativos ainda não é clara e, muitas vezes, é contraditória (RHOUMA et al., 2017). Além disso, a busca por compostos que alteram a flora intestinal, como a colistina, é necessária a fim de preservar a efetividade desse antibiótico na Medicina Humana (RHOUMA et al., 2016).

CONCLUSÕES

O uso do sulfato de colistina como promotor de crescimento ou o seu uso terapêutico indiscriminado sem diagnóstico deve ser evitado, de modo que a transferência da resistência bacteriana seja reduzida. Ainda, é necessário que os dados sobre o uso da colistina e de antimicrobianos em geral sejam detalhadamente registrados. Isso é importante para que haja uma vigilância mais consistente e mais estudos possam ser realizados, utilizando informa-

informações precisas sobre o uso dessas substâncias em animais e em humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARIAS, M. V. B.; CARRILHO, C. M. D. M. Resistência microbiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação? **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 33, p. 775-790, 2012.
- BADIA, R. et al. Effect of *Saccharomyces cerevisiae* var. *Boulardii* and beta-galactomannan oligosaccharide on porcine intestinal epithelial and dendritic cells challenged in vitro with *Escherichia coli* F4 (K88), **Veterinary Research**, Jouey-en-Josas, v. 43, 2012.
- BERTECHINI, A. G. **Nutrição de Monogástricos**. Lavras: Editora UFLA, 2013. 373 p.
- BRASIL. **Instrução Normativa nº 45 de 22 de novembro de 2016**. Proíbe, em todo o território nacional, a importação e a fabricação da substância antimicrobiana sulfato de colistina com a finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 30 nov. 2016. Seção 1, p. 6.
- BRIYNE, de N. et al. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe, **Veterinary Record**, London, v. 175, 2014.
- CALLENS, B. et al. Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds, **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 106, p. 53-62, 2012.
- CASAL, J. et al. Factors associated with routine mass antimicrobial usage in fattening pig units in a high pig-density area, **Veterinary Research**, Jouey-en-Josas, v. 38, p. 481-492, 2007.
- CHEN, L. et al. Newly identified colistin resistance genes, mcr-4 and mcr-5, from upper and lower alimentary tract of pigs and poultry in China, **PLoS ONE**, San Francisco, v. 13, p. 1-10, 2018.
- EL GARCH, F. et al. mcr-1 is borne by highly diverse *Escherichia coli* isolates since 2004 in food-producing animals in Europe, **Clinical Microbiology and Infection**, London, v.23, p. 51.e1-51.e4, 2017.
- FERNANDES, M. R. et al. First report of the globally disseminated IncX4 plasmid carrying the mcr-1 gene in a colistin-resistant *Escherichia coli* sequence type 101 isolate from a human infection in Brazil, **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 60, p. 6415-6417, 2016a.
- FERNANDES, M. R. et al. Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the mcr-1 gene, **Eurosurveillance**, Stockholm, v. 17, 2016b.
- GUARDABASSI, L. et al. **Guia de Antimicrobianos em Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2010. 268 p.
- KAWANISHI, M. et al. Prevalence of colistin resistance gene mcr-1 and absence of mcr-2 in *Escherichia coli* isolated from healthy food-producing animals in Japan, **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 61, 2017.
- KEMPF, I. et al. What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe? **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 42, p. 379-383, 2013.
- KEMPF, I. et al. Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals, **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 48, p. 598-606, 2016.
- LADELY, S.R. et al. Development of macrolide-resistant *Campylobacter* in broilers administered subtherapeutic or therapeutic concentrations of tylosin, **Journal of Food Protection**, Ames, v. 70, p. 1945-1951, 2007.
- LI, J. et al. Occurrence of the mobile colistin resistance gene mcr-3 in *Escherichia coli* from household pigs in rural areas, **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 73, p. 1721-1723, 2018.
- LIU, Y. Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human being in China: a microbiological and molecular biological study, **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 16, p. 161-168, 2016.
- QUINN, P. J. et al. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. 512 p.
- RANDALL, L. P. et al. Longitudinal study on the occurrence in pigs of colistin-resistant *Escherichia coli* carrying mcr-1 following the cessation of use

- of colistin. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 125, p. 596-608, 2018.
- REGULA, G. et al. Prescription patterns of antimicrobials in veterinary practices in Switzerland. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 63, p. 805-811, 2009.
- RHOUMA, M. et al. Gastric stability and oral bioavailability of colistin sulfate in pigs challenged or not with *Escherichia coli* O149: F4 (K88), **Research in Veterinary Science**, London, v. 102, p. 173-181, 2015.
- RHOUMA, M. et al. Resistance to colistin: what is the fate for this antibiotic in pig production? **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 48, p. 119-126, 2016.
- RHOUMA, M. et al. Post weaning diarrhea in pigs: risk factors and non-colistin-based control strategies, **Acta Veterinaria Scandinavica**, London, v. 59, p. 1-19, 2017.
- SATO, J. P. H. et al. Associação entre fatores de virulência e resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* enterotoxigênicas isoladas de leitões com diarréia no Brasil, **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 43, 2015.
- SBARDELLA, M. et al. Effects of hop β -acids or colistin on performance, nutrient digestibility, and intestinal health of weanling pigs. **Animal Feed Science and Technology**, Amsterdam, v. 217, p. 67-75, 2016.
- SKOV, R. L.; MONNET, D. L. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. **Eurosurveillance**, Stockholm, v. 21, 2016.
- SOBESTIANSKY, J. et al. **Clínica e Patologia Suína**. Goiânia: J. Sobestiansky, 1999. 464 p.
- SPINOSA, H. S. et al. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 897 p.
- STINE, O. C. et al. Widespread distribution of tetracycline resistance genes in a confined animal feeding facility, **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 29, p. 348-352, 2007.
- SUIRYANRAYNA, M. V.; RAMANA, J. V. A review of the effects of dietary organic acids fed to swine, **Journal of Animal Science and Biotechnology**, London, v. 6, p. 1-11, 2015.
- TRAUFFLER, M. et al. Antimicrobial drug use in Austrian pig farms: plausibility check of electronic on-farm records and estimation of consumption, **Veterinary Record**, London, v. 175, p. 1-8, 2014.
- VAN RENNINGS, L. et al. Cross-sectional study on antibiotic usage in pigs in Germany, **PLoS ONE**, San Francisco, v. 10, 2015.
- YANG, G. Y. et al. Influence of orally fed a select mixture of *Bacillus* probiotics on intestinal T-cell migration in weaned MUC4 resistant pigs following *Escherichia coli* challenge, **Veterinary Research**, Jouey-en-Josas, v. 47, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. 2001. **Global strategy for containment of antimicrobial resistance**. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf>. Acesso em: 17 set. 2018.