

MAURÍCIO CABRAL DUTRA

**Uso de Antimicrobianos em Suinocultura no Brasil: Análise Crítica
e Impacto Sobre Marcadores Epidemiológicos de Resistência**

São Paulo

2017

MAURÍCIO CABRAL DUTRA

Uso de Antimicrobianos em Suinocultura no Brasil: Análise crítica e Impacto Sobre Marcadores Epidemiológicos de Resistência

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Departamento:

Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal

Área de concentração:

Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses

Orientador:

Profa. Dra. Andrea Micke Moreno

São Paulo

2017

RESUMO

DUTRA, MC. **Uso de Antimicrobianos em Suinocultura no Brasil: Análise crítica e Impacto Sobre Marcadores Epidemiológicos de Resistência.** [Use of Antimicrobials in Swine in Brazil: Critical Analysis and Impact on Epidemiological Markers of Resistance]. 2017. 78 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

O uso indiscriminado de antimicrobianos na suinocultura nacional e mundial tem sido uma prática comum, visando minimizar possíveis falhas no manejo e no ambiente em que vivem os animais, no entanto, este uso é descrito como potencial fator de risco na seleção de estirpes resistentes à antimicrobianos, entre elas as estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). O presente estudo revelou o uso médio de 358,0 mg diferentes antimicrobianos/ kg de suíno produzido nos 25 sistemas de produção pesquisados, sendo este valor considerado elevado, quando comparado a tendência global de 172,0 mg, bem como período médio de exposição de 66,3% da vida dos animais e exposição à 7 diferentes princípios ativos em média, variando de 2 a 11. A pesquisa de animais carreadores de estirpes MRSA revelou 80,0% dos sistemas de produção positivos, sendo 68,0% positivos para LA-MRSA-ST398, e 60,0% positivos para a presença do gene *czrC*, codificador de resistência ao óxido de zinco e cádmio. Não foi evidenciada correlação significativa entre o uso de antimicrobianos, nível de biossegurança, produtividade, status dos rebanhos para *Mycoplasma hyopneumoniae*, tipo de criação em sítio único (ciclo completo) ou dois sítios e positividade para MRSA. Apesar da ausência das correlações significativas ficou evidente no presente estudo a possibilidade de grandes melhorias nos programas de biossegurança, manejo, assim como nos programas de utilização de antimicrobianos. A alta frequência de sistemas de produção positivos para as estirpes MRSA são um importante alerta para o risco de disseminação deste agente para os seres humanos.

Palavras-chave: Resistência antimicrobiana, suíno, MRSA, ST398

ABSTRACT

DUTRA, MC. **Use of Antimicrobials in Swine in Brazil: Critical Analysis and Impact on Epidemiological Markers of Resistance.** [Uso de Antimicrobianos em Suinocultura no Brasil: Análise crítica e Impacto Sobre Marcadores Epidemiológicos de Resistência]. 2017. 78 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

The indiscriminate use of antimicrobials in Brazilian and global pig farms has been a common practice in order to minimize possible failures in the management and environment in which animals live, however, this use is described as a potential risk factor in the selection of strains resistant to antimicrobials, including strains of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The present study revealed the average use of 358.0 mg of different antimicrobials / kg of pig produced in the 25 production systems surveyed, which is considered high when compared to the overall trend of 172.0 mg, as well as the mean exposure period of 66.3% of the animals life and exposure to 7 different active principles on average ranging from 2 to 11. Research on MRSA strains showed 80.0% of the positive production systems, and 68.0% were positive for MRSA strains. LA-MRSA-ST398, and 60.0% positive for the presence of the *czrC* gene, encoding resistance to zinc oxide and cadmium. There was no significant correlation between antimicrobial use, biosafety level, productivity, herd status for *Mycoplasma hyopneumoniae*, single site (complete cycle) or two sites and MRSA positivity. Despite the absence of significant correlations, it was evident in the present study the possibility of great improvements in biosafety programs, management, as well as in programs for the use of antimicrobials. The high frequency of positive production systems for MRSA strains is an important warning for the risk of dissemination of this agent to humans.

Keywords: Antimicrobial resistance, swine, MRSA, ST398

INTRODUÇÃO

A demanda por proteína de origem animal é crescente em todo o mundo. Com o objetivo de atender a esta demanda a suinocultura mundial vem buscando níveis cada vez maiores de produtividade. Os sistemas de produção de suínos atuais abrigam um grande número de animais em suas instalações e apesar de todas as medidas de prevenção e controle que devem ser tomadas, a propagação de alguns agentes infecciosos torna-se uma fonte importante de preocupação para o médico veterinário. Por estas razões, o uso de antimicrobianos na suinocultura se tornou uma ferramenta importante, sendo empregada não apenas no tratamento, mas também na profilaxia de doenças bacterianas em rebanhos de suínos no Brasil e no Mundo.

No Brasil, no ano de 2014 o mercado de antimicrobianos para suínos movimentou mais de 146 milhões de reais, representando cerca de 31% do mercado de produtos veterinários para a espécie. Destes antimicrobianos, a maior fatia do faturamento ficou com os antimicrobianos administrados via ração, que movimentaram mais de 92 milhões de reais.

O uso de antimicrobianos em animais de produção tem sido amplamente discutido em todo o mundo e acredita-se que este uso crescente pode, pelo aumento da pressão de seleção, levar ao crescimento indiscriminado da população bacteriana resistente a antimicrobianos.

Tendo em vista a importância mundial do controle no uso de antimicrobianos em animais de produção e a escassez de dados nacionais sobre o uso destes ativos em suinocultura, os objetivos do presente estudo foram caracterizar o regime de utilização de antimicrobianos em sistemas de produção de suínos comerciais no Brasil, correlacionar estes dados com características de biossegurança e produtividade dos sistemas estudados e avaliar a presença de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) nos rebanhos estudados.

CAPITULO I

Analise Crítica do Uso de Antimicrobianos em Granjas de Suínos Comerciais no Brasil

CONCLUSÃO

A utilização de antimicrobianos na produção de suínos apresenta-se excessiva quando comparada a países de expressão no mesmo setor, decorrente principalmente da utilização de diferentes princípios ativos como promotores de crescimento e/ou profiláticos por longos períodos.

Apesar da ausência de correlação direta entre uso de antimicrobianos e produtividade ou nível de biossegurança, significativas possibilidades de melhoria nestas práticas foram identificadas em nossos sistemas de produção e sua adoção tende, em médio e longo prazo, minimizar a utilização destes ativos.

O engajamento de todos os envolvidos no setor produtivo associado ao melhor diagnóstico dos desafios sanitários, mudança cultural na prescrição de princípios ativos, busca por aditivos alternativos promoverá o uso prudente dos antimicrobianos na produção animal, minimizando riscos de resistência à estes ativos.

CAPITULO II

**Avaliação da Ocorrência de *Staphylococcus aureus*
Resistentes a Meticilina.**

CONCLUSÕES

A elevada frequência (80,0%) de sistemas de produção pesquisados positivos para animais carreadores de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), sendo 68,0% dos rebanhos de positivo para estirpes de origem animal LA-MRSA-ST398 e 60,0% positivo para estirpes LA-MRSA-ST398 *czrC+* é significativa e relevante para toda cadeia produtiva suinícola nacional.

Apesar da falta de correlação da positividade das estirpes MRSA com parâmetros como uso de antimicrobianos nas granjas, nível de biossegurança e produtividade, dada sua importância em saúde pública e seu caráter ocupacional, faz-se interessante promover o uso racional de antimicrobianos na produção animal, implementar e revisar programas de biossegurança, considerando a pesquisa deste agente na quarentena de material genético para reprodução, importado ou não, bem como intensificar o monitoramento e pesquisa deste agente, visando identificar variações nas estirpes LA-MRSA circulantes e emergência de novos clones.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARESTRUP, F. M. The livestock reservoir for antimicrobial resistance: a personal view on changing patterns of risks, effects of interventions and the way forward. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1670), 20140085–20140085, 2015.

ALLEN HK, DONATO J, WANG HH, CLOUD-HANSEN KA, DAVIES J, HANDELSMAN J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. **Nat. Rev. Microbiol.** 8, 251–259, 2010.

BARCELLOS, D.E.S.N., BOROWSKI, S.M., ALMEIDA, M.N. Programas de vacinação para diferentes sistemas de produção. **Anais Congresso Brasileiro de Veterinários Especialistas em Suínos**, p.54, 2007.

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

BOOM, R., SOL, C. J., SALIMANS, M. M., JANSEN, C. L., WERTHEIM-VAN DILLEN, P. M., & VAN DER NOORDAA, J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. **Journal of Clinical Microbiology**, 28(3), 495–503, 1990.

BOROWSKI, S.M. Pasteurelose pulmonar em suínos: uma infecção de difícil controle. **Anais Simpósio UFRGS sobre Produção, Reprodução e Sanidade Suína**: 62-71, 2006.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - Legislação Alimentação Animal: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/legislacao-alimentacao-animal> [acessado em 27 Maio 2017], 2017.

BROENS E.M., GRAAT E.A.M., VAN DER WOLF P.J., VAN DE GIESSEN A.W., DE JONG M.C.M. Prevalence and risk factor analysis of livestock associated MRSA-positive pig herds in the Netherlands. **Preventive Veterinary Medicine**, 102: 41–49, 2011.

CANADÁ. Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System Report 2016 <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/drugs-health-products/canadian-antimicrobial-resistance-surveillance-system-report-2016.html#a4-4>

[acessado em 27 Maio 2017], 2017.

CAVACO, L. M.; HASMAN, H.; STEGGER, M.; *et al.* Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 54(9): 3605–3608, 2010.

CUNY C., KÖCK R., WITTE W. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. **International Journal of Medical Microbiology**, 303: 331– 337, 2013.

DECKERT A., GOW S., ROSENGREN L., LEGER D., AVERY B., DAIGNAULT D., *et al.* Canadian Integrated program for antimicrobial resistance surveillance (CIPARS) farm program: results from finisher pig surveillance. **Zoonoses Public Health**, 57(s1): 71-84, 2010.

DEEN, J. Disease and slow growth and mortality in pigs. **International Pigletter**, June, 2002.

DE GRAU, A., DEWEY, C., FRIENDSHIP, R., DE LANGE, K. Observational study of factors associated with nursery pig performance. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, 69(4): 241-245, 2005.

DOYLE M.E., HARTMANN F.A., WONG A.C.L. Methicillin-resistant staphylococci: implications for our food supply? **Animal Health Research Reviews**, 13(2): 157–180, 2012.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs in the EU, 2008; Part A: MRSA prevalence estimates. **EFSA Journal**, 7(11): 1376 (82 pp), 2009.

FLABET, C., MAROIS-CRÉHAN, C., SIMON, G., GRASLAND, B., JESTIN, A., KOBISCH, M., MADEC, F., ROSE, N. Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: a cross-sectional study. **Veterinary Microbiology**, 157(1-2): 152-163, 2012.

FLEURY M. A., MOURAND G., JOUY E., TOUZAIN F., LE DEVENDEC L., DE BOISSESON C., EONO F., CARIOLET R., GUERIN A., LE GOFF O., BLANQUET-DIOT S., ALRIC M., KEMPF I. Impact of Ceftiofur Injection on Gut Microbiota and *Escherichia coli* resistance in Pigs. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 59(9): 5171-5180, 2015.

FRANA T.S., BEAHM A.R., HANSON B.M., KINYON J.M., LAYMAN L.L., KARRIKER L.A., RAMIREZ A., SMITH T.C. Isolation and Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Pork Farms and Visiting Veterinary Students. **PLoS ONE**, 8(1): e53738, 2013.

FRYE J.G., LINDSEY R.L., MEINERSMANN R.J., BERRANG M.E., JACKSON C.R., ENGLIN M.D., et al. Related antimicrobial resistance gene detected in different bacterial species co-isolated from swine fecal samples. **Foodborne Pathogens and Disease**, 8(6): 663-679, 2011.

GELATTI L.C., BONAMIGO R.R., BECKER A.P., D'AZEVEDO P.A. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 84(5): 501-506, 2009.

GRAVELAND H., DUIMB B., VAN DUIJKEREN E., HEEDERIK D., WAGENAAR J.A. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. **International Journal of Medical Microbiology**, 301: 630–634, 2011.

GUARDABASSI, L., LARSEN, J., WEESE, J. S., BUTAYE, P., BATTISTI, A., KLUYTMANS, J., SKOV, R. L. Public health impact and antimicrobial selection of methicillin-resistant staphylococci in animals. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, 1(2), 55–62, 2013.

HESSING, M. J. C., TIELEN, M. J. M. The effect of climatic environment and mixing on health status and productivity of pigs. **Animal Production**, 59(1), 131–139, 1994.

HÖJGARD S., ASPEVALL O., BENGTSSON B., HAEGGGMAN S., LINDBERG M., MIEZIEWSKA K., NILSSON S., UNNERSTAD H.E., VISKE D., WAHLSTRÖM H. Preventing Introduction of Livestock Associated MRSA in a Pig Population – Benefits, Costs, and Knowledge Gaps from the Swedish Perspective. **PLoS ONE**, 10(4): e0122875, 2015.

JUKES T.H., STOKSTAD E., TAYLOE R., CUNHA T., EDWARDS H., MEADOWS G. Growth-promoting effect of aureomycin on pigs. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, 26: 324-325, 1950.

KADLEC K., EHRLICH R., MONECKE S., STEINACKER U., KASPAR H., MANKERTZ J., SCHWARZ S. Diversity of antimicrobial resistance pheno and genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from diseased swine. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 64: 1156–1164, 2009.

KALLEN A.J., MU Y., BULENS S., REINGOLD A., PETIT S., GERSHMAN K., RAY S.M., HARRISON L.H., LYNFIELD R., DUMYATI G., TOWNES J.M., SCHAFFNER W., PATEL P.R., FRIDKIN S.K. Health Care–Associated Invasive MRSA Infections, 2005-2008. **Journal of American Medical Association**, 304(6): 641-648, 2010.

KÖCH R., HARLIZIUS J., BRESSAN N., LAERBERG R., WIELER L.H., WITTE W., DEURENBERG R.H., VOSS A., BECKER K., FRIEDRICH A.W. Prevalence and molecular characteristics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import livestock- related MRSA into hospitals. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, 28: 1375–1382, 2009.

KRUSE A.B., DE KNEGT, L.V., NIELSEN L.R., ALBAN L. No Clear Effect of initiating Vaccination against Common Endemic Infections on the amounts of Prescribed Antimicrobials for Danish Weaner and Finishing Pigs during 2007–2013. **Frontiers in Veterinary Science**, 3: 1-12, 2017.

LAANEN M., PERSOONS D., RIBBENS S., DE JONG E., CALLENS B., STRUBBE M., MAES D., DEWULF J. Relationship between biosecurity and production/antimicrobial treatment characteristics in pig herds. **The Veterinary Journal**, 198: 508-512, 2013.

LARSON K.R.L., WAGSTROM E.A., DONHAM K.J., HARPER A.L., HANSON B.M., MALE M.J., SMITH T.C. MRSA in pork production shower facilities: an intervention to reduce occupational exposure. **Journal of Agricultural Safety and Health**, 18: 5–9, 2012.

LEFEVRE L.A., RUIMY R., ANDREMONT A. Clonal Comparison of *Staphylococcus aureus* Isolates from Healthy Pig Farmers, Human Controls, and Pigs. **Emerging Infectious Diseases**, 11(5): 711-714, 2005.

LEONARD F.C. & MARKEY B.K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. **Veterinary Journal**, 175: 27–36, 2008.

MACDONALD J.M. & MCBRIDE W.D. The transformation of US livestock agriculture scale, efficiency and risks. USDA ERS. Disponível em: https://www.ers.usda.gov/webdocs/publications/eib43/10992_eib43.pdf?v=41055 [acessado em 25 Abril 2017], 2009.

MARSHALL B.M. & LEVY S.B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clinical Microbiological Review**, 24(4): 718-733, 2011.

MEEMKEN D., BLAHA T., TEGELER R., TENHAGEN B.A., GUERRA B., HAMMERL J.A., HERTWIG S., KÄSBOHRER A., APPEL B., FETSCH A. Livestock Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) Isolated from Lesions of Pigs at Necropsy in Northwest Germany Between 2004 and 2007. **Zoonoses Public Health**, 57: e143–e148, 2009.

MEYER, E., GASTMEIER, P., DEJA, M., SCWAB, F. Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany. **International Journal of Medical Microbiology**, 303: 388-395, 2013.

MORCILLO A., CASTRO B., RODRIGUEZ-ÁLVAREZ C., ABREU R., AGUIRRE-JAIME A., ARIAS A. Descriptive Analysis of Antibiotic-Resistant Patterns of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 Isolated from Healthy Swine. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 12: 611-622, 2015.

MORES, N. Procedimentos básicos na produção de suínos. Boletim Informativo. BIPERS: EMBRAPA-EMATER, p. 18, 1997.

MORES, N. É possível produzir suínos sem o uso de antimicrobianos melhoradores de desempenho? VI Congresso Latino-Americano de Nutrição Animal-CBNA, 2014.

NATHAUS R., BLAHA T., TEGELER R., MEEMKEN D. Intraherd prevalence and colonisation dynamics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in two pig breeding herds. **Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift**, 123: 221–228, 2010.

NAIR, R.; THAPALIYA, D.; SU, Y.; SMITH, T. C. Resistance to Zinc and Cadmium in *Staphylococcus aureus* of Human and Animal Origin. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, 35, S3, S32–S39, 2014.

NORMANNO G., DAMBROSIO A., LORUSSO V., SAMOILIS G., DI TARANTO P., PARISI A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in slaughtered pigs and abattoir workers in Italy. **Food Microbiology**, 51: 51-56, 2015.

NORRBY S.R., NORD C.E., FINCH R. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. **Lancet Infectious Diseases**, 5: 115–119, 2005.

PANDA, S.; KAR, S.; CHOUDHURY, R.; SHARMA, S.; SINGH, D. V. Development and evaluation of hexaplex PCR for rapid detection of methicillin, cadmium/zinc and antiseptic-resistant staphylococci, with simultaneous identification of PVL-positive and -negative *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci. **FEMS Microbiology Letters**, 352(1): 114–122, 2014.

POSTMA M., BACKHANS A., COLLINEAU L., LOESKEN S., SJÖLUND M., BELLOC C., EMANUELSON U., BEILAGE E.G., NIELSEN E.O., STÄRK K.D.C., DEWULF J. Evaluation of the relationship between the biosecurity status, production parameters, herd characteristics and antimicrobial usage in farrow-to-finish pig production in four EU countries. **Porcine Health Management**, 2(9): 1-11, 2016.

PRICE L.B., STEGGER M., HASMAN H., AZIZ M., LARSEN J., ANDERSEN P.S., PEARSON T., WATERS A.E., FOSTER J.T., GILLECE J., DRIEBE E., LIU C.M., SPRINGER B., ZDOVC I., BATTISTI A., FRANCO A., ZMUDZKI J., SCHWARZ S., BUTAYE P., JOUY E., POMBA C., CONCEPTION-PORRERO M., RUIFY R., SMITH T.C., ROBINSON D.A., WEESE J.S., ARRIOLA C.S., YU F., LAURENT F., KEIM P., SKOV R., AARESTRUP F.M. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. **mBio**, 3(1): e00305-11, 2012.

RASIGADE J.P., LAURENT F., HUBERT P., VANDENESCH F., ETIENNE J. Lethal Necrotizing Pneumonia Caused by an ST398 *Staphylococcus aureus* Strain. **Emerging Infectious Diseases**, 16(8): 1330, 2010.

RIBBENS S., DEWULF J., KOENEN F., MINTIENS K., DE SADELEER L., DE KRUIF A., MAES D. A survey on biosecurity and management practices in Belgian pig herds. **Preventive Veterinary Medicine**, 83: 228-241, 2008.

ROBINSON D.A. & ENRIGHT M.C. Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clinical Microbiology and Infection**, 10: 92–97, 2004.

SASAKI, T.; TSUBAKISHITA, S.; TANAKA, Y.; *et al.* Multiplex-PCR method for species identification of coagulase-positive staphylococci. **Journal of Clinical Microbiology**, 48 (3), 765–769, 2010.

SCHROEDER, R. A legislação brasileira para uso de antimicrobianos via ração e segurança alimentar. **Anais Simpósio UFRGS sobre Manejo, Reprodução e Sanidade Suína**: 117-128, 2006.

SESA. Levantamento do uso e comercialização de medicamentos veterinários em frangos de corte no estado do Paraná. Secretaria de Estado de Saúde do Paraná. 25p, 2005.

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.

SLIFIERZ M.J., FRIENDSHIP R.M., WEESE J.S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Commercial Swine Herds Is Associated with Disinfectant and Zinc Usage. **Applied and Environmental Microbiology**, 81: 2690–2695, 2015.

SMITH, F., CLARK, J. E., OVERMAN, B. L., TOZEL, C. C., HUANG, J. H., RIVIER, J. E. F., BLISKLAGER, A. T., MOESER, A. J. Early weaning stress impairs development of mucosal barrier function in the porcine intestine. **American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology**, 298(3), G352–G363, 2010.

SMITH T.C., GEBREYES W.A., ABLEY M.J., HARPER A.L., FORSHEY B.M., MALE M.J., MARTIN H.W., MOLLA B.Z., SREEVATSAN S., THAKUR S., THIRUVENGADAM M., DAVIES P.R. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Pigs and Farm Workers on Conventional and Antibiotic-Free Swine Farms in the USA. **PLoS ONE**, 8(5): e63704, 2013.

SILVA, K. C. DA; KNOBEL, T.; MORENO, A. M. Resistência a antimicrobianos em medicina veterinária: mecanismos e agentes bacterianos de maior impacto em saúde humana. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, 50, (3), 171-183, 2013.

SPEKSNIJDER D.C., MEVIUS D.J., BRUSCHKE C.J.M., WAGENAAR J.A. Reduction of Veterinary Antimicrobial Use in the Netherlands. The Dutch Success Model. **Zoonoses and Public Health**, 62(1): 79-87, 2013.

SPRINGER B., ORENDI U., MUCH P., HÖGER G., RUPPITSCH W., KRZIWANEK K., METZ-GERCEK S., MITTERMAYER H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new zoonotic agent? **The Middle European Journal of Medicine**, 121: 86–90, 2009.

SWANN M., BAXTER K., FIELD H. Report of the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. **Her Majesty's Stationary Office**, London, 1969.

TATOKORO M., KIHARA K., MASUDA H., ITO M., YOSHIDA S., KIJIMA T., YOKOHAMA M., SAITO K., KOGA F., KAWAKAMI S., FUJII Y. Successful reduction of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a urology ward: a 10-year study. **BMC Urology**, 13:35, 2013.

UNGEMACH F.R., MÜLLER-BAHRDT D., ABRAHAM G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. **International Journal of Medical Microbiology**, 296(S2): 33-38, 2006.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. Swine 2006. Part II: reference of swine health and health management practices in the United States. 2006. Disponível em: http://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/swine/downloads/swine2006/Swine2006_dr_PartII.pdf [acessado em 25 Abril 2017], 2007.

VAN BOECKEL, T. P., BROWER, C., GILBERT, M., GRENFELL, B. T., LEVIN, S. A., ROBINSON, T. P., LAXMINARAYAN, R. Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 201503141, 2015.

VAN DER MEE-MARQUET N., FRANCOIS P., DOMELIER-VALENTIN A.S., COULOMB F., DECREUX C., HOMBROCK-ALLET C., LEHIANI O., NEVEU C., RATOVOHERY D., SCHRENZEL J., ROLAND Q. Emergence of Unusual Bloodstream Infections Associated with Pig-Borne–Like *Staphylococcus aureus* ST398 in France. **Clinical Infectious Diseases**, 52(1):152–153, 2011.

VAN KNIPPENBERG-GORDEBEKE G. Screen and clean to beat MRSA: success story from the Netherlands. **Healthcare and Infection**, 15: 3–9, 2010.

VAN LOO I., HUIJSDENS X., TIEMERSMA E., DE NEELING A., VAN DE SANDEBRUINSMA N., BEAUJEAN D., VOSS A., KLUYTMANS J. Emergence of methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. **Emerging Infectious Diseases**, 13(12): 1834–1839, 2007.

VAN RIJEN M.M.L. & KLUYTMANS J.A.J.W. Costs and benefits of the MRSA search and destroy policy in a Dutch hospital. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, 28: 1245–1252, 2009.

VIOLA C. & DEVINCENT, S.J. Overview of issues pertaining to the manufacture, distribution, and use of antimicrobials in animals and other information relevant to animal antimicrobial use data collection in the United States. **Preventive Veterinary Medicine**, 73(2): 111–131, 2006.

WAMEL, W. J. B. VAN; HANSENOVÁ MAŇÁSKOVÁ, S.; FLUIT, A. C.; *et al.* Short term micro-evolution and PCR-detection of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type 398. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, 29 (1): 119–122, 2010.

WARDYN S.E., FORSHEY B.M., FARINA S.A., KATES A.E., NAIR R., QUICK M.K., WU J.Y., HANSON B.M., O'MALLEY S.M., SHOWS H.W., HEYWOOD E.M., BEANE-FREMAN L.E., LYNCH C.F., CARREL M., SMITH T.C. Swine Farming Is a Risk Factor for Infection With and High Prevalence of Carriage of Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Clinical Infectious Diseases**, 61(1): 59–66, 2015.

WEGENER H.C. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. **Current Opinion in Microbiology**, 6: 439–445, 2003.

WEESE J., ZWAMBAG A., ROSENDAL T., REID-SMITH R., FRIENDSHIP R. Longitudinal Investigation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Piglets. **Zoonoses and Public Health**, 58(4): 238-243, 2011.

YAN X., YU X., TAO X., ZHANG J., ZHANG B., DONG R., XUE C., GRUNDMANN H., ZHANG J. *Staphylococcus aureus* ST398 from slaughter pigs in northeast China. **International Journal of Medical Microbiology**, 304: 379–383, 2014.

YE X., FAN Y., WANG X., LIU W., YU H., ZHOU J., CHEN S., YAO Z. Livestock-associated methicillin and multidrug resistant *S. aureus* in humans is associated with occupational pig contact, not pet contact. **Scientific Reports**, 6:19184, 2016.

ZHANG, K., MCCLURE, J. A., & CONLY, J. M. Enhanced multiplex PCR assay for typing of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Molecular and Cellular Probes**, 26(5), 218–221, 2005.