

GUSTAVO AMORIM DE CAMPOS

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

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

Departamento:

Nutrição e Produção Animal

Área de concentração:

Nutrição e Produção Animal

Orientador:

Dra. Simone Maria Massami Kitamura Martins

Pirassununga

2016

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

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

T.3340 FMVZ	<p>Campos, Gustavo Amorim de Influência do uso profilático de antimicrobiano sobre o desempenho e a frequência de diarreia em leitões recém-nascidos / Gustavo Amorim de Campos. -- 2016. 67 f. : il.</p> <p>Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Nutrição e Produção Animal, Pirassununga, 2016.</p> <p>Programa de Pós-Graduação: Nutrição e Produção Animal.</p> <p>Área de concentração: Nutrição e Produção Animal.</p> <p>Orientador: Dra. Simone Maria Massami Kitamura Martins.</p> <p>1. Diarreia. 2. Infecção. 3. Leitões neonatos. 4. Quantificação bacteriana. I. Título.</p>
----------------	---

RESUMO

CAMPOS, G. A. **Influência do uso profilático de antimicrobiano sobre o desempenho e a frequência de diarreia em leitões recém-nascidos.** [Influence of the prophylactic use of antimicrobials on the performance and frequency of diarrhea in newborn piglets]. 2016. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2016.

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

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

ABSTRACT

CAMPOS, G. A. **Influence of the prophylactic use of antimicrobials on the performance and frequency of diarrhea in newborn piglets.** [Influência do uso profilático de antimicrobiano sobre o desempenho e a frequência de diarreia em leitões recém-nascidos]. 2016. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2016.

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

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

1 INTRODUÇÃO

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

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

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

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

Os leitões acometidos por micro-organismos patogênicos durante o aleitamento tem apresentado comprometimento no desempenho em fases subseqüentes, impactando economicamente. Os leitões que se recuperam acabam levando a diminuição na média de peso da leitegada ao desmame, em decorrência do baixo desempenho (MORES et al., 2010).

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

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

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

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

CONCLUSÕES

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

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

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, M. F.; WEGENER, H. C. The effects of antibiotic usage in food animals on the development of antimicrobial resistance of importance for humans in *Campylobacter* and *Escherichia coli*. **Microbes and Infection**, v. 1, n. 8, p.639–644, 1999.

AARESTRUP, F. M.; SEYFARTH, A. M.; EMBORBG, H.; PEDERSEN, K.; HINDRIKSEN, R. S.; BAGER, F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. **Archive of Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, p. 2054-2059, 2001.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS CRIADORES DE SUÍNOS (ABCS). **Panorama Setorial da Suinocultura, Dossiê Detalhado do Setor Suíícola**. 2015.
<https://issuu.com/revistaabcs/docs/panorama_setorial>. Acesso em: 12 abr. 2016.

ABECIA, L.; BALCELLS, J.; FONDEVILA, M.; BELENGUER, A.; CALLEJA, L. Effect of therapeutic doses of antibiotics in the diet on the digestibility and caecal fermentation in growing rabbits. **Animal Research**, v. 54, n. 4, p. 307–314. 2005.

ABIPECS 2012/2013. **Relatório técnico**. São Paulo: ABIPECS 2012-2013. Disponível em: <<http://abpa-br.com.br/files/publicacoes/d58c2a0e028750489d80eae3c7b12a2.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2016

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PROTEÍNA ANIMAL (ABPA). **Relatório anual 2016**. Disponível em: <http://abpa-br.com.br/storage/files/versao_final_para_envio_digital_1925a_final_abpa_relatorio_anual_2016_portugues_web1.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2016.

ALEXA, P.; STOURAKOVA, K.; HAMRIK, J.; RYCHLIK, I. Gene typing of the colonisation factor K88 (F4) in enterotoxigenic *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic piglets. **Veterinárni medicína. International journal for veterinary and biomedical science**, v. 46, n. 6, p. 46–49, 2001.

ALFIERI, A. A.; ALFIERI, A. F.; BARRY, A. Diarreia em suínos. In: ALFIERI, A. F.; BARRY, A. F.; ALFIERI, A. **Tópicos em sanidade e manejo de suínos**. Campinas: Curuca Consciência Ecológica, 2010.p. 165-184.

ANTONOPOULOS, D. A.; HUSE, S. M.; MORRISON, H. G.; SCHMIDT, T. M.; SOGIN, M. L.; YOUNG, V. B. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. **Infection and Immunity**, v. 77, n. 6, p. 2367-2375, 2009

ARVOLA, T.; LAIHO, K.; TORKKELI, S.; MYKKÄNEN, H.; SALMINEN, S.; MAUNULA, L.; ISOLAURI, E. Prophylactic Lactobacillus GG reduced antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. **Pediatrics**, v. 104, n. 5, p. 1-4, 1999.

ASTRUP, P.; LARSEN, K. V.; JORSAL, S. E.; LARSEN, L.E. Neonatal Diarrhea in Danish pig farms – a questionnaire among veterinarians. In: IPVS CONGRES, 21., 2010, Vancouver. **Proceedings...** Canadá: British Columbia, 2010. p. 751. **Congresso**

AVATO, P.; TURSIL, E.; VITALI, C.; MICCOLIS, V.; CANDIDO, V. Allyl sulfide constituents of garlic volatile oil as antimicrobial agents. **Phytomedicine**, v. 7, n. 3, p.239-243, 2000.

BACKHED, F.; LEY, R. E.; SONNENBURG, J. L.; PETERSON, D. A.; GORDON, J. I. Hostbacterial Mutualism in the human intestine. **Science** v. 307, n. 5717, p. 1915–1920. 2005.

BAILEY, M.; HAVERSON, K.; INMAN, C.; HARRIS, C.; JONES, P.; CORFIELD, G.; MILLER, B.; STOKES, C. The influence of environment on development of the mucosal immune system. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 108, n. 1, n. 2, p. 189–198. 2005

BAJAJ, J. S.; HYLEMON, P. B.; YOUNOSSI, Z. The intestinal microbiota and liver disease. **The American Journal of Gastroenterol Supplements**, v. 1, p. 9–14. 2012

BARCELLOS, D. E. S. N.; MARQUES, B. M. F. P.; MORES, T. J.; COELHO, C. F.; BOROWSK, S. M. Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.37, n. 1, p.151-155. 2009

BERGE, A. C. B.; LINDEQUE, D. A. M.; SISCHO, W. A Clinical Trial Evaluating Prophylactic and Therapeutic Antibiotic Use on Health and Performance of Preweaned Calves. **Journal of Dairy Science**, v. 88, p. 2166-2177, 2005.

BERTECHINI, A. G.; HOSSAIN, S. M. **Efeito da utilização de probiótico sobre o Desempenho de frangos de corte**. In: O Fantástico mundo dos probióticos. Manual Técnico BIOTECNAL 1993. ,p. 1-65, 1993.

BERTRAM, H. C.; KNUDSEN, K. E. B.; SERENA, A.; MALMENDAL, A.; NIELSEN, N. C.; FRETTE, X. C.; ANDERSEN, H. NMR-based metabonomic studies reveal changes in the biochemical profile of plasma and urine from pigs fed high-fibre rye bread. **British Journal of Nutrition**, v. 95, n. 5, p. 955–962, 2006

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

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

BILKEI, G.; DOCIC, M. Differences in Antibiotic Resistance in Escherichia coli, Isolated from East-European Swine Herds With or Without Prophylactic Use of Antibiotics. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, v. 50, n. 1, p. 27-30. 2003

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CALLENS, B.; PERSOONS, D.; MAES, D.; LAANEN, M.; POSTMA, M.; BOYEN, F.; HAESBROUCK, F.; BUTAYE, P.; CATRY, B.; DEWULF, J. Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 106, p. 53–62. 2012.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COLLINS, J. E.; BERGELAND, M. E.; MEYERS, L. L. **Journal Veterinary Diagnostic Investigation**. v. 1, p. 349-351, 1989.

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

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

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

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

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

DEVILLERS, N.; FARMER, C.; DIVIDICH, L.; PRUNIER, A. Variability of colostrum yield and colostrum intake in pigs. **Animal**, v. 1, p. 1033–1041, 2007.

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

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Revised ESVAC reflection paper on collecting data on consumption of antimicrobial agents per animal species, on technical**

units of measurement and indicators for reporting consumption of antimicrobial agents in animals. London: United Kingdom, 2013. (EMA/286416/2012-Rev.2013).

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

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

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

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

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

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

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

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

FRANKLIN, M. A.; MATHEW, A. G.; VICKERS, J. R.; CLIFT, R. A. Characterization of microbial populations and volatile fatty acid concentrations in the jejunum, ileum, and cecum

of pigs weaned at 17 vs. 24 days of age. **Journal of Animal Science**, v. 80, p. 2904–2910, 2002.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

JANCZYK, P.; PIEPER, R.; SOUFFRANT, W. B.; BIMCZOK, D.; ROTHKÖTTER, H. J.; SMIDT, H. Parenteral long-acting amoxicillin reduces intestinal bacterial community diversity in piglets even 5 weeks after the administration. **International Society for Microbial Ecology ISME**, v. 1, p. 180–183, 2007.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KIRJAVAINEN, P. V.; GIBSON, G. R. Healthy gut microflora and allergy: factors influencing development of the microbiota. **Annals of Medicine**, v. 31, p. 288–292, 1999.

KLOBASA, F.; HABE, F.; WERHAHN, E.; BUTLER, J. E. The influence of age and breed on the concentrations of serum IgG, IgA and IgM in sows throughout the reproductive cycle. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 10, n. 4, p. 355–366, 1985.

KOENIG, J. E.; SPOR, A.; SCALFONE, N.; FRICKER, A. D.; STOMBAUGH, J.; KNIGHT, R.; KNIGHT, R.; ANGENET, L.; LEY, R. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, p. 4578- 4585, 2011.

KONGSTED, H.; STEGE, H.; TOFT, N.; NIELSEN, J. P. The effect of New Neonatal Porcine Diarrhoea Syndrome (NNPDS) on average daily gain and mortality in 4 Danish pig herds. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 90, p. 1-7, 2014.

KONGSTED, H.; JONACH, B.; HAUGEGAARD, S.; ANGEN, O.; JORSAL, S. E.; KOKOTOVIC, B.; LARSEN, L. E.; WITH, A.; JENSEN, T. K.; NIELSEN, J. P. Microbiological, pathological and histological findings in four Danish pig herds affected by a new neonatal diarrhoea syndrome. **BMC Veterinary Research**, v. 9, p. 206, 2013.

KONSTANTINOV, S. R.; AWATI, A., SMIDT, H.; WILLIAMS, B. A.; AKKERMANS, A. D. L.; DE VOS, W. M. Specific response of a novel and abundant Lactobacillus amylovorus-like phylotype to dietary prebiotics in the ileum and colon of weaning piglets. **Applied Environmental Microbiology**, v. 70, p. 3821–3830, 2004.

KONSTANTINOV, S. R.; AWATI, A. A.; WILLIAMS, B. A.; MILLER, B. G.; JONES, P.; STOJES, C. R.; AKKERMANS, A. D. L.; SMIDT, H.; DE VOS, W. M. Post-natal development of the porcine microbiota composition and activities. **Environmental Microbiology**, v. 8, p. 1191–1199, 2006.

KOREN, O.; SPOR, A.; FELIN, J.; FÁK, F.; STOMBAUGH, J.; TREMAROLI, V.; BEHRE, C. J.; KNIGHT, R.; FAGERBERG, B.; LEY, R. E.; BÄCKHED, F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. **Proceedings of National Academy of Sciences on the United States of America**, v. 108, p. 4592–4598, 2011.

KORSRUD, G. O.; SALISBURY, C. D.; RHODES, C. S.; PAPICH, M. G.; YATES, W. D.; BULMER, W. S.; MACNEIL, J. D.; LANDRY, D. A.; LAMBERT, G.; YONG, M. S.; RITTERS, L. Depletion of penicillin G residues in tissues, plasma and injection sites of market pigs injected intramuscularly with procaine penicillin **Food Contaminants and Residue Analysis**, v. 15, p. 421–426. 1998

KRISHNAN, S.; RAMAKRISHNA, B. S. Butyrate and glucose metabolism in isolated colonocytes in the developing rat colon. **Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition** , v. 26, p. 432–436, 1998.

LÄHTEINEN, T.; MALINEN, E.; KOORT, J. M.; MERTANIEMI-HANNUS, U.; HANKIMO, T.; KARIKOSKI, N.; PAKKANEN, S.; LAINE, H.; SILLANPÄÄ, H.;

SÖDERHOLM, H.; PALVA, A. Probiotic properties of Lactobacillus isolates originating from porcine intestine and feces. **Anaerobe**, v. 16, p. 293–300, 2010.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MACH, N.; BERRI, M.; ESTELLÉ, J.; LEVENEZ, F.; LEMONIER, G.; DENIS, C.; LEPLAT, J.; CHEVALEYRE, C.; BILLON, Y.; DORÉ, J.; ROGEL-GAILLARD, C.; LEPAGE, P.

Early-life establishment of the swine gut microbiome and impact on host phenotypes. **Environmental Microbiology Reports**, v. 7, n. 3, p. 554-569, 2015.

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

MAKINO, H.; KUSHIRO, A.; ISHIKAWA, E.; KUBOTA, H.; GAWAD, A.; SAKAI T.; MARTIN, R.; BEN-AMOR, K.; KNOL, J.; OISHI, K.; TANAKA, R. Mother to infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant’s microbiota. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. 1-10, 2013.

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

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

MATHEW, A. G.; UPCHURCH, G. W.; CHATTIN, S. E. Incidence of antibiotic resistance in fecal *Escherichia coli* isolated from commercial swine farms. **Journal of Animal Science**, v. 76, p. 429–434, 1998.

MATHEW, A. G.; BECKMANN, M. A.; SAXTON, M. A comparison of antibiotic resistance in bacteria isolated from swine herds in which antibiotics were used or excluded. **Journal of Swine Health Production**, v. 9, p. 125–129, 2001.

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

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

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

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

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

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

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

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

MULDER, I. E.; SCHMIDT, B.; LEWIS, M.; DELDAY, M.; STOKES, C. R.; BAILEY, M.; RUSTAM, I. A.; GILL, B. P.; PLUSKE, R. J.; MAYER, C. D.; KELLY, D. Restriction microbial exposure in early life negates the immune benefits associated with gut colonization in environments of high microbial diversity. **Pols One**, v. 6, p. 1-10, 2011.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PERSOONS, D.; DEWULF, J.; SMET, A.; HERMAN, L.; HEYNDRICKX, M.; MARTEL, A.; CATRY, B.; BUTAYE, P.; HAESBROUCK, F. Antimicrobial use in Belgian broiler production. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 105, p. 320–325, 2012.

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

PIEPER, R.; JANCZYK, P.; ZEYNER, A.; SMIDT, H.; GUIARD, V.; SOUFFRANT, W, B. Ecophysiology of the developing total bacterial and lactobacillus communities in the terminal small intestine of weaning piglets. **Microbial Ecology**, v. 56, p. 474–483, 2008.

PLUSKE, J. R.; HAMPSON, D. J.; WILLIAMS, I. H. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig: a review. **Livestock Production Science**, v, 51, p. 215–236, 1997.

PUTAALA, H.; BARRANGOU, R.; LEYER, G. J.; OUWEHAND, A. C.; HANSEN, E. B.; ROMERO, D. A.; RAUTONEN, N. Analysis of the human intestinal epithelial cell transcriptional response to *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium lactis* and *Escherichia coli*. **Beneficial Microbes**, v. 1, p. 283–295. 2010

QUESNELL, H. Colostrum production by sows: variability of colostrum yield and immunoglobulin G concentrations. **Animal**, v. 5, n. 10, p. 1546-1553, 2011.

ROGERS, D. G.; ANDERSEN, A. A. **Diseases of swine**. 9. ed. Iowa: Iowa State Press, 2000. v. 12, p. 233-239.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CRIADORES DE SUÍNOS (ABCS) (Coord.). ROHR, **Produção de suínos** Hard Headed Woman teoria e prática. Brasília: Gráfica Qualidade, 2014.

ROTHKOTTER, H. J.; ULBRICH, H.; PABST, R. The postnatal-development of gut lamina propria lymphocytes - number, proliferation, and Tcell and B-cell subsets in conventional and germ-free pigs. **Pediatric Research**, v. 29, p. 237-42, 1991.

ROY, M.; GIBSON, G. R. **Probiotics and prebiotics**: microbial in menu. [1999]. Disponível em: < <http://www.babelfish.altavista.com/cgi-bm.>>. Acesso em: 12 abr. 2016.

SAARI, A.; VIRTA, L. J.; SANILAMPI, U.; DUNKEL, L.; SAXEN, H. Antibiotic Exposure in Infancy and Risk of Being Overweight in the First 24 Months of Life. **Pediatrics**, v. 135, n. 5, p. 618-626, 2015.

SÁEZ, L. X.; CASTREJÓN, W. M.; CASTAÑO, S. O.; MORÓS, A. Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 19, p. 200-206, 2000.

SCHMIDT, B.; MULDER, I. E.; MUSK, C. C.; AMINOV, R. I.; LEWIS, M.; STOKES, C. R.; BAILEY, M.; PROSSER, J. I.; GILL, B. P.; PLUSKE, J.; KELLY, D. Establishment of normal gut microbiota is compromised under excessive hygiene conditions. **PLoS One**, v. 6, n. 12, p. 1-10, 2011.

SCHMIDT, C. S.; ALAVI, M.; CARDINALE, M.; MULLER, H.; BERG, C. *Stenotrophomonas rhizophila* DSM14405T promotes plant growth probably by altering fungal communities in the rhizosphere. **Biology and Fertility of Soils**, v. 48, n. 8, p. 947-960, 2012.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

UNNO, T.; KIM, J.; GUEVARRA, R. B.; NGUYEN, S. G. Effects of Antibiotic Growth Promoter and Characterization of Ecological Succession in Swine Gut Microbiota. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 25, n. 4, p. 431-438, 2015.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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