

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

**UMA ABORDAGEM
INTEGRADA**



© 2022 Associação Brasileira dos Criadores de Suínos.

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

1ª edição. Ano 2022

Tiragem: 1.000 exemplares

Elaboração, distribuição, informações:

Associação Brasileira dos Criadores de Suínos (ABCS)

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

CEP: 70610-410

Tel.: (61) 3030-3200

e-mail: abcs@abcsagro.com.br

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

Editores

Charli Beatriz Ludkte

Mauricio Cabral Dutra

Nina Machado de Oliveira

Gabriela Lopes Santiago

Danielle Sousa

Sarah Nunes

Produção Gráfica e Capa

Duo Design Comunicação

Coordenação e Revisão Técnica

Charli Beatriz Ludkte

Nina Machado de Oliveira

Gabriela Lopes Santiago

Créditos da capa: Imagens cedida pela

Granja Miunça – PAD- DF-295, Km 4,5,

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

co Aurélio de Sousa.

Revisão Gráfica e Visual

Luciana Lacerda

Revisão de Texto

José Roberto Miney

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

376 p. : il. , color.

ISBN 978-85-68384-12-1

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

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

CDU 636.4(81)



10

Meio ambiente

10

Autores: **KICH, J. D.*; GRESSLER, V.; STEINMETZ, R.; RABELATTO, R.**
Contato: jalusa.kich@embrapa.br

10.1 Introdução

A relação entre o uso de antimicrobianos na produção animal, sua dispersão no ambiente, a seleção de bactérias resistentes e o conseqüente risco à saúde humana, configura o conceito de saúde única como ilustrado na **Figura 1**. Na produção intensiva de suínos, os antimicrobianos são utilizados com finalidade terapêutica, para o tratamento de animais doentes; profilática, para prevenção da ocorrência de doenças específicas nos lotes de produção; metafilática, tratamento de todo o lote após alguns animais apresentarem sinais clínicos; e como melhorador de desempenho zootécnico, os conhecidos promotores de crescimento.

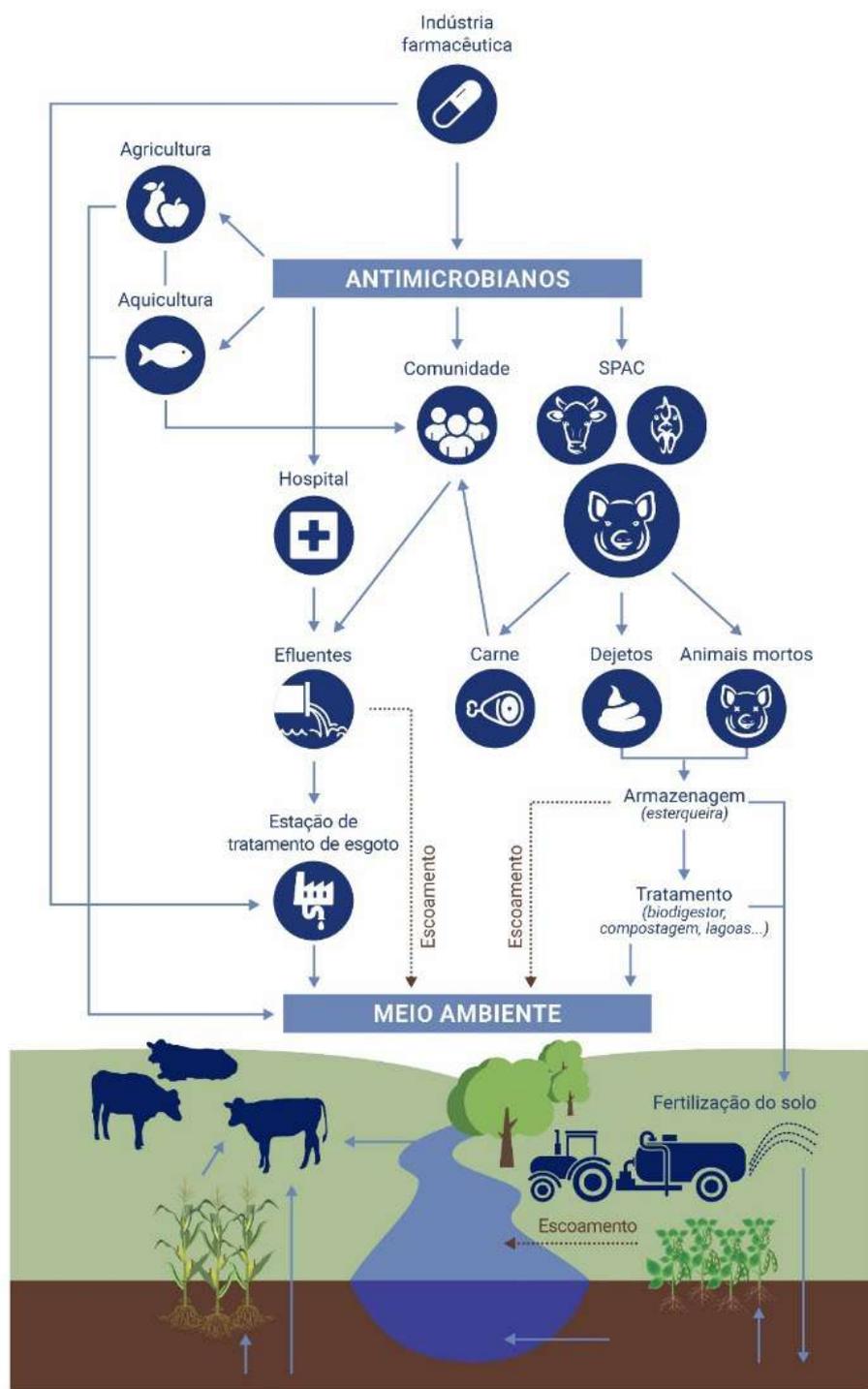
O ambiente da granja pode ser definido como a área que é afetada pela produção, além das instalações onde os animais são criados. Essa área inclui o armazenamento e deposição dos resíduos da produção, como dejetos e cadáveres. As principais fontes de contaminação ambiental por moléculas de antimicrobianos são ração e água tratadas, dejetos de suínos medicados e cadáveres de suínos que são tratados e morrem na granja. Já a contaminação do ambiente da granja por bactérias resistentes e determinantes de resistência aos antimicrobianos ocorre majoritariamente pelas excretas dos animais, especialmente as fezes.

A forma de administração dos antimicrobianos impacta a excreção de bactérias resistentes nas fezes, uma vez que ocorre a amplificação de determinantes de resistência antimicrobiana no trato gastrointestinal. A administração injetável exerce menor pressão de seleção de bactérias resistentes do que a via oral¹. O efeito da administração parenteral de antimicrobianos sobre a microbiota intestinal depende da rota de metabolização e excreção da molécula; de forma geral, quanto menor for a concentração nas fezes, menor serão as alterações. Essa via não costuma ser escolhida para tratamento de animais doentes, devido ao custo mais elevado e necessidade de manejo individual dos animais. A administração via oral apre-

1. CHECKLEY, S.L. et al., 2010; ZHANG, I. et al., 2013.

senta vantagens de custo e redução de mão de obra. Em contrapartida, sempre ocorre desperdício, de maior ou menor quantidade de ração e/ou água tratada, que levará as moléculas intactas aos dejetos. Os programas de medicação via ração, produzida em grande volume por fábricas que atendem muitas granjas, acarreta a administração de antimicrobianos a lotes de suínos saudáveis. A exposição contínua da microbiota intestinal aos antimicrobianos resulta na seleção de populações bacterianas resistentes que irão compor a massa biológica dos dejetos.

Além do cuidado com a forma de administração dos antimicrobianos aos suínos e com o destino dos dejetos produzidos, também é necessário o adequado destino das carcaças de animais que adoecerem e morreram na granja, a fim de reduzir a contaminação e resistência nesse ambiente. As rotas de tratamento dos dejetos tendem a reduzir as moléculas ativas do antimicrobianos, algumas em maior ou menor grau. Já a propagação da resistência antimicrobiana no ambiente não segue essa a mesma relação de causa e efeito. Portanto, a gestão de riscos na granja deve contemplar o uso de boas práticas de gestão dos resíduos.



↑ **Figura 1** – Uso de antimicrobianos em humanos, sistemas de produção de animais confinados (SPAC), agricultura e sua dispersão no ambiente.

Fonte: Acervo dos autores.

10.2 Vias de administração de antimicrobianos em suínos e eliminação no ambiente

A farmacocinética, que compreende absorção, dispersão, metabolismo e excreção dos fármacos, depende de múltiplos fatores, como o tipo de composto químico, dosagem, tempo de tratamento, sexo, idade, espécie animal e via de administração. Na suinocultura, os antimicrobianos são administrados principalmente via oral, pela ração e/ou água de bebida, e secundariamente pela via parenteral injetável. Após a administração, parte dos antimicrobianos é absorvida pelo trato intestinal ou via sistêmica. A porção não absorvida é total ou parcialmente metabolizada e, então, excretada pela urina ou fezes na forma intacta e/ou seus metabólitos. A quantidade excretada pode variar bastante, desde uma pequena porcentagem até cerca de 90%. No material excretado, as moléculas podem estar biologicamente ativas e/ou inativas, porém transformações químicas ainda podem ocorrer fazendo com que um composto inativo volte a sua forma original/bioativa².

O **Quadro 1** apresenta resumidamente as vantagens e desvantagens das formas de administração dos antimicrobianos em suínos. A administração via injetável é altamente eficaz para tratamento individual, porém demanda mão de obra e tem custo elevado. Essa via é de eleição para tratar animais doentes que necessitam de um efeito rápido do antimicrobiano, que dificilmente é atingido pela via oral. Além das características de absorção e distribuição das moléculas, suínos doentes perdem apetite e reduzem a ingestão de água, o que impacta na dose de antimicrobiano ingerida. A medicação via ração é muito utilizada nos programas preventivos baseados no histórico da ocorrência de doenças nas granjas. A medicação via água vem se tornando popular, principalmente pela vantagem de ser um tratamento mais específico para o quadro clínico em curso na granja, com maior controle da dosagem e duração do tratamento.

↓ **Quadro 1** - Vantagens e desvantagens da forma de administração de antimicrobianos em suínos.

	Vantagens	Desvantagens
Injetável	<ul style="list-style-type: none"> • Eficaz para tratamento individual de animais doentes • Facilidade de cálculo para dose individual • Rápida absorção do fármaco e remissão rápida dos sintomas • Eficaz em tratamentos de doenças que levam à redução da ingestão de ração e água • Menor aporte de resíduo de ATB nos dejetos da granja, devido ao menor número de animais tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • Trabalhosa (aplicação individual) • Alguns medicamentos podem causar reação no local de aplicação • Custo • Produz frascaria

2. SARMAH, A.K.; MEYER, M.T.; BOXALL, A.B., 2006.

	Vantagens	Desvantagens
Ração	<ul style="list-style-type: none"> • Altamente eficaz para tratamento em massa de animais doentes Dosagem de ATB na ração realizada por profissional na fábrica de rações Facilidade de manejo/administração 	<ul style="list-style-type: none"> • Desperdício de ração medicada • Tratamento de animais sadios • Peletização, transporte e armazenamento podem contribuir para a degradação do ATB • Garantia da homogeneidade do ATB na ração (risco de sub e superdosagem) • Maior risco de contaminação cruzada • Volume de dejetos com resíduo de ATB grande (tratamento de grupo de animais)
Água	<ul style="list-style-type: none"> • Eficaz para tratamento em massa de animais doentes • Início do tratamento é imediato (dosagem na granja) • Flexibilidade para ajuste de tratamento • Menor frequência de tratamento de animais sadios 	<ul style="list-style-type: none"> • Requer equipamentos, sistema de distribuição e pessoal habilitado para ajuste de dosagens/fluxo de água na granja • Antimicrobiano deve ser solúvel e estável quimicamente em água • Temperaturas ambientais podem impactar a ingestão de água • Qualidade da água influencia no tratamento • Pode provocar alteração no sabor da água, diminuindo seu consumo • Desperdício de água medicada • Volume de dejetos com resíduo de ATB grande (tratamento de grupo de animais) • Produção e desenvolvimento de biofilmes bacterianos, provocando entupimentos

Fonte: Gressler, V.; Steinmetz, R. (2021).

A escolha da forma de administração dos antimicrobianos é de extrema importância para atingir bons resultados. Por exemplo, deve-se considerar que a ração pode interferir na absorção de um medicamento, reduzindo sua disponibilidade e, por consequência, afetando a concentração plasmática. Isso pode impactar o tratamento, especialmente de infecções sistêmicas ou respiratórias. Por outro lado, a medicação oral seja, por água ou na ração, é muito eficaz para o tratamento de infecções entéricas. Já a eficiência do antimicrobiano administrado via água de bebida é influenciada pela sua solubilidade e estabilidade em água, bem como pela qualidade da água.

Uma medicação administrada via água ou ração durante vários dias geralmente resulta numa curva de concentração plasmática mais baixa e plana, comparada com a curva de concentração plasmática após uma injeção. Porém, ao se comparar as vias orais, os antimicrobianos administrados via água de bebida atingem níveis teciduais mais altos, quando comparado ao mesmo medicamento administrado via ração. Esse fato pode determinar um aumento da eficiência da droga utilizada³.

Considerando o cenário apresentado acima, é de se esperar que diferentes concentrações de antimicrobianos estejam presentes nos dejetos de suínos. Assim, os dejetos da produção animal

3. SORACI, A.L. et al., 2014.

não podem ser descartados diretamente no meio ambiente, pois são contaminantes potenciais ao solo e recursos hídricos, quando seu destino não é gerenciado corretamente⁴.

10.3 Presença de antimicrobianos nos dejetos de suínos

A produção de suínos pode apresentar uma ampla variação na utilização de antimicrobianos e, por consequência, sua ocorrência e concentração nos dejetos. Diferenças de desempenho entre granjas, padrão de prescrição para diferentes tipos e idades de animais (leitões, suínos em crescimento e terminação, porcas em gestação e lactação), suscetibilidade a doenças de acordo com as estações do ano, escala de criação, preço do antimicrobiano, tipo de dieta animal, diferença entre raças de animais, etc., são fatores a serem considerados⁵. Além disso, os dejetos de suínos (composto por fezes, urina, sobras de ração, pelos, poeira e água utilizada para limpeza das instalações ou desperdiçada pelos animais) são gerados em volumes diferenciados, conforme o estágio (categoria) de desenvolvimento dos animais e o tipo de sistema produtivo. Para suínos de 25-100 kg, a produção média diária de dejetos líquidos por animal é de 7 litros. Leitões desmamados apresentam uma produção diária de aproximadamente 1,4 litros. Já para porcas em gestação e lactação, esse volume sobe para 16 e 27 litros, respectivamente⁶. Considerando o tipo de sistema de produção, granjas de ciclo completo produzem em média 47,1 litros por animal em um dia, UPL (Unidade de Produção de Leitões) produzem 22,4 litros/animal/dia, UPD (Unidade de Produção de Desmamados) 16,2 litros/animal/dia, crechários, 2,3 litros/animal/dia e unidades de terminação, 4,5 litros/animal/dia⁷. Dessa forma, uma gama de fatores interfere diretamente na composição e concentração de resíduos de antimicrobianos em dejetos de suínos, como pode ser observado na literatura (**Tabela 1**).

↓ **Tabela 1** - Presença de antimicrobianos em dejetos de suínos em diferentes localidades no mundo.

Antimicrobiano	Origem	Amostra	Concentração	Referência
Tetraciclina	Áustria	Dejeto líquido	0,36-23 mg/kg	MARTÍNEZ-CARBALLO, E. et al., 2007
Oxitetraciclina			0,21-29 mg/kg	
Clortetraciclina			0,1-46 mg/kg	
Enrofloxacina			0,13-0,75 mg/kg	

4. KUNZ, A.; MIELE, M.; STEINMETZ, R.L.R., 2009.

5. CHEN, Y. et al., 2012; JACOBSEN, A.M., HILLING-SØRENSEN, B., 2006; HALLER, M.Y. et al., 2002; ZHOU, L.J., YING, G.G., LIU, S., 2013; HU, X., ZHOU, Q.; LUO, Y., 2010; PAN, X. et al., 2011; TONG, Z.L. et al., 2012.

6. OLIVEIRA, P.A.V., 1993

7. SANTA CATARINA, 2014.

Antimicrobiano	Origem	Amostra	Concentração	Referência
Tetraciclina			0,01-0,03 mg/kg	
Oxitetraciclina			0,01-3,86 mg/kg	
Clortetraciclina			0,01-0,06 mg/kg	
Doxycycline			0,02-13,6 mg/kg	
Enrofloxacina			0,006-0,03 mg/kg	
Ciprofloxacina			0,01 mg/kg	
Danofloxacina			0,006 mg/kg	
Marbofloxacina			0,006-0,11 mg/kg	
Flumequina			0,003-0,79 mg/kg	
Sulfadoxina			0,003-0,01 mg/kg	
Sulfadiazina			0,004-1,36 mg/kg	
Sulfametazina	Bélgica	Dejeto	0,003 mg/kg	RASSCHAERT, G. et al., 2020
Tiamulina			0,02-0,12 mg/kg	
Tilosina			0,017-5,60 mg/kg	
Tilmicosina			0,01-0,22 mg/kg	
Lincomicina			0,01-3,15 mg/kg	
Gentamicina			0,07 mg/kg	
Gamitromicina			0,01 mg/kg	
Colistina			0,12 mg/kg	
Paromomicina			0,10 mg/kg	
Tulatromicina			0,03-0,08 mg/kg	
Tilvalosina			0,01 mg/kg	
Trimetoprim			0,004 mg/kg	
Fleroxacina			1,08-7,46 mg/kg	
Ciprofloxacina			0,64-33,98 mg/kg	
Enrofloxacina			0,48-33,26 mg/kg	
Norfloxacina			0,56-5,50 mg/kg	
Lomefloxacina			0,77-44,16 mg/kg	
Danofloxacina			0,08-2,92 mg/kg	
Difloxacina			0,51-2,51 mg/kg	
Oxitetraciclina			0,15-59,06 mg/kg	
Clortetraciclina			0,16-21,06 mg/kg	
Metaciclina	China	Dejeto *seco	0,20-5,43 mg/kg	ZHAO, L.; DONG, Y-H.; WANG, H., 2010
Doxiciclina			0,23-13,50 mg/kg	
Sulfamethoxazol			0,23-0,84 mg/kg	
Sulfadiazina			0,09-0,80 mg/kg	
Sulfanilamida			0,04-0,04 mg/kg	
Sulfamerazina			0,14-0,14 mg/kg	
Sulfamonometoxina			0,07-4,08 mg/kg	
Sulfaclorpiridazina			0,09-3,51 mg/kg	
Sulfametazina			0,06-1,73 mg/kg	
Sulfaguanidina			0,03-1,55 mg/kg	

Antimicrobiano	Origem	Amostra	Concentração	Referência
Tetraciclina	Alemanha	Dejeto seco*	14,1-41,2 mg/kg	HAMSCHEER, G. et al., 2005
Clortetraciclina			0,9-1,0 mg/kg	
Sulfadiazina			3,5-11,3 mg/kg	
Sulfametazina			7,2 mg/kg	
Tetraciclina	Dinamarca	Dejeto liofilizado*	0,09-1,9 mg/kg	JACOBSEN, A. M.; HALLING-SØRENSEN, B., 2006
Oxitetraclina			0,04-1,6 mg/kg	
Clortetraciclina			0,95-24,4 mg/kg	
Doxiciclina			0,29-3,5 mg/kg	
Epi-tetraciclina			0,06-1,2 mg/kg	
Epi-oxitetraclina			0,31-0,47 mg/kg	
Epi-clortetraciclina			1,3-20,9 mg/kg	
Sulfadiazina			0,49-3,2 mg/kg	
Sulfadoxina	0,01-0,22 mg/kg			
Clortetraciclina	EUA	Dejeto filtrado	68-1000 µg/L	CAMPAGNOLO, E.R et al., 2002
Sulfametazina			2,5-400 µg/L	
Sulfadimetoxina			2,5 µg/L	
Trimetropina			2,5 µg/L	
Eritromicina			2,5 µg/L	
Lincomicina			2,5-240 µg/L	
Tetraciclina	EUA	Dejeto filtrado	13 µg/L	AGA, D. S.; GOLDFISH, R.; KULSHRESTHA, P., 2003
Oxiterraciclina			6100 µg/L	
Clortetraciclina			500 µg/L	
Doxiciclina			40 µg/L	
Spectinomycin	Canadá	Dejeto centrifugado	64.1-105.4 µg/L	Peru, K.M. et al., 2006
Lincomicina			93.3-215.5 µg/L	

* Material seco representa aproximadamente 10% ou menos do material fresco, então, a conversão de fator de 10 vezes pode ser utilizada para fazer uma estimativa real.

O dejeto suíno contendo diferentes combinações e concentrações de antimicrobianos é aplicado ao solo como fertilizante ou corretivo do solo, tornando-se importante via de entrada de antimicrobianos no meio ambiente. O tratamento dos dejetos e a aplicação de boas práticas de ciclagem de nutrientes via fertilização do solo, além de serem necessários para obter licenciamento ambiental da granja, mitigam riscos de dissipação dos antimicrobianos no ambiente. Os processos de tratamento são empregados antes da aplicação dos resíduos no solo, do descarte das águas tratadas no corpo hídrico ou mesmo para possibilitar estratégia do reuso da água na granja. O tratamento do dejeto tem uma variedade de objetivos, incluindo a redução do volume de resíduos e sua conversão em produtos utilizáveis, como um fertilizante rico em nutrientes ou biogás. As opções de tratamento variam de práticas relativamente simples a processos de tratamento que requerem maior gerenciamento. Entretanto, a aplicação direta no solo e tratamentos com remoção incompleta de antimicrobianos são preocupações emergentes, pois são considerados fatores de riscos para a saúde humana, animal e ambiental.

10.4 Impacto do desperdício de ração e água de bebida medicada nos resíduos da suinocultura

Na produção de suínos, a composição da dieta e a quantidade oferecida de ração são diferentes para cada fase do animal e, dessa forma, afetam diretamente o consumo de água. Como regra geral para animais não ruminantes, em situações livres de estresse, tem-se observado um consumo de 2 a 5 litros de água para cada kg de ração (matéria seca) consumida (animais mais jovens possuem uma maior necessidade hídrica quando comparada aos adultos). Dados também mostraram um consumo de água variando de 2 a 6 L/animal/dia dentre a 1ª à 17ª semana de alojamento⁸ e um consumo de ração também variando conforme a idade, de 340 g até 3,550 da 4ª à 21ª semana de vida, respectivamente⁹. Estudos comparando o uso de água em comedouros mostraram um consumo diário de água por suíno de 4,5 e 6,0 litros para comedouros com bebedouros embutidos e comedouros tradicionais, respectivamente. Já a comparação entre o consumo de água dos leitões em baias com bebedouros tipo taça, chupeta pendular e chupeta fixa mostrou um volume de água consumida por leitão/dia de 3,8, 5,0 e 5,5 litros, respectivamente¹⁰.

Considerando a via oral de administração dos antimicrobianos, deve-se minimizar ao máximo o desperdício de ração e água, principalmente durante o fornecimento do medicamento, pois além de interferir no resultado do tratamento, a porção desperdiçada contendo as moléculas ativas são incorporadas aos resíduos da produção, ao realizar a limpeza e desinfecção das instalações.

Tanto o desperdício de água quanto o de ração dependem não somente do comportamento do suíno, mas também do tipo de comedouro e bebedouro adotado na granja. O correto dimensionamento e regulação dos comedouros e a escolha por bebedouros que desperdiçam menos que outros são cruciais para conter os desperdícios e, conseqüentemente, reduzir o volume de dejetos gerados.

Estima-se que o desperdício de ração varia de 2% a 20% no sistema produtivo de suínos (desde a produção nas fábricas, estocagem, transporte e administração aos animais), podendo chegar a 3,4% somente nos comedouros¹¹. Já o desperdício da água de beber pode chegar até a cerca de 30%¹². Em uma comparação entre bebedouro tipo chupeta e bebedouro tipo nível (na terminação), observou-se um aumento de 2,32 vezes no consumo de água quando utilizado o bebedouro tipo chupeta¹³. Dessa forma, alcança o meio ambiente a quantidade de antimicrobianos desperdiçados via ração e água somada àquela não absorvida e/ou metabolizada pelo animal.

8. PALHARES, J.C.P., GAVA, D. LIMA, G. J.M.M. de. et al., 2009.

9. S.O.S SUÍNOS, 2021.

10. ABCS, 2014.

11. ABCS, 2014.

12. ANDERSEN, H.M.L.; DYBKJÆR, L.; HERSKIN, M.S., 2014.

13. ABCS, 2014.

10.5 Dispersão de antimicrobianos por meio de resíduos da suinocultura no meio ambiente (solo e água)

Antimicrobianos usados na produção de suínos podem alcançar o meio ambiente através de uma série de rotas, que incluem: o processo de fabricação de medicamentos; eliminação de medicamentos e recipientes não utilizados; uso e descarte inadequado de dejetos, como o escoamento direto; aplicação de dejetos no solo via espalhamento em terras agrícolas, como fertilizante orgânico após armazenamento e estabilização em esterqueiras; produtos processados, como composto e lodo de esgotos, líquido das lagoas; e também por descarte de animais mortos.

Uma vez no solo, os antimicrobianos interagem com a matéria orgânica e com os minerais presentes através da sorção, ligação e fixação na matriz do solo. A transformação/degradação dos antimicrobianos no solo é resultado da decomposição microbiana (forma biótica) e da transformação físico-química (abiótica), através de reações de oxidação, fotólise e hidrólise, que são influenciadas pela temperatura, pH, umidade, composição química solo. As taxas de degradação no solo podem variar bastante, podendo apresentar tempos de meia-vida de dias a anos e, por consequência, sua persistência. Uma vez que os antimicrobianos e seus metabólitos estão disponíveis no solo, os mesmos podem ser absorvidos pelas plantas, transportados para águas superficiais via escoamento e para as águas subterrâneas via lixiviação (percolação) e impactar negativamente os ecossistemas terrestres e aquáticos. Por outro lado, tem se demonstrado que o emprego de boas práticas agrícolas, como a incorporação dos dejetos ao solo e a manutenção de mata ciliar podem mitigar esses efeitos de impacto aos ecossistemas¹⁴. Dessa forma, é de se esperar que diferentes composições e concentrações de resíduos de antimicrobianos podem ser encontradas no solo, águas superficiais e subterrâneas, como pode ser observado em dados da literatura (Tabela 2).

↓ **Tabela 2** - Resíduos de antimicrobianos em águas (superficiais, subterrâneas), solo e sedimentos em diferentes localidades no mundo.

Antimicrobiano	Origem	Concentração (µg/kg ou µg/L)			Referência
		água	sedimento	solo	
Tetraciclina	Coreia	2,30-254,82	1,91-75,70	20,83-177,64	AWAD, Y.M. et al., 2014
Clortetraciclina		nd-44,42	nd-16,30	0,07-0,85	
Oxitetraciclina		nd-0,32	nd-1,43	0,09-0,71	
Sulfametazina		0,04-9,60	nd-0,28	nd-1,11	
Sulfametoxazol		0,03-0,44	0,13-0,73	0,50-1,10	
Sulfatiazol		nd-10,57	nd-0,64	0,04-0,38	

Antimicrobiano	Origem	Concentração (µg/kg ou µg/L)			Referência
		água	sedimento	solo	
Flucoxacilina		nd-0,007			
Piperacilina		nd-0,048			
Azitromicina		nd-0,001			
Claritromicina		nd-0,037			
Clindamicina		nd-0,024			
Eritromicina	Alemanha	nd-0,190			CHRISTIAN, T. et al., 2003
Roxitromicina		nd-0,014			
Trimetoprim		nd-0,012			
Sulfadimidina		nd-0,007		15 ± 0,4	
Sulfametoxazol		nd-0,052			
Ciprofloxacina		nd-0,009			
Ofloxacina		nd-0,200			
Tetraciclina				nd-295	
Clortetraciclina	Alemanha			nd-39	HAMSCHER, G. et al., 2002, 2005
Sulfametazina				nd-2	
Sulfadimidina	Brasil			0,042-0,813*	OLIVEIRA, D.A. et al., 2016
Clortetraciclina		31-72,5			
Oxitetraciclina		30			
Enrofloxacina	China	0,20-0,43			LI, X. et al., 2018
Norfloxacina		34,8-35,1			
Sulfatiazol		2,7			

nd - não detectado

* Solução de amostras coletadas por lisímetros de sucção (resultado em ng/L); tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina e doxiciclina não foram detectadas.

Para ilustrar a dimensão do impacto dos antimicrobianos no ambiente, podemos utilizar como exemplo o montante de antimicrobianos veterinários vendidos pelos EUA em 2019, que foi de 11.468 toneladas¹⁵. Considerando que 42% foram destinados à produção de suínos e ainda, que de 10% a 90% são excretados via dejetos dos animais, é muito provável que uma quantidade significativa de antimicrobianos entraram no meio ambiente via rotas apresentadas na **Figura 1**. Esse cenário pode ser uma realidade também em outros países com produção intensiva de animais.

10.6 Ambiente da suinocultura e resistência antimicrobiana

Os antimicrobianos possuem como estratégia atacar cinco alvos do metabolismo bacteriano: síntese da parede celular, síntese proteica, síntese do RNA, síntese do DNA e metabolismo inter-

15. FDA, 2020.

mediário¹⁶. A resistência antimicrobiana (AMR), por sua vez, é produzida por três mecanismos: resistência intrínseca devido à estrutura normal da bactéria, a exemplo da parede celular das Gram-negativas, que confere resistência inerente às penicilinas; resistência circunstancial, quando o antimicrobiano não consegue atingir o alvo *in vivo*; e resistência adquirida, que é o mecanismo que mais ocorre e representa a evolução da bactéria contra a ação dos antimicrobianos. A resistência adquirida resulta da mutação que ocorre naturalmente nas bactérias, alterando sua estrutura e lhe conferindo a característica de resistir à ação antimicrobiana de uma molécula ou classe à qual era anteriormente sensível¹⁷. A administração dos antimicrobianos seleciona os organismos resistentes. Além da mutação de genes do genoma microbiano, elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposons, albergam genes de resistência que podem ser transmitidos horizontalmente entre as bactérias¹⁸ e são nominados como “determinantes de resistência antimicrobiana”. Bactérias resistentes a mais de três classes de antimicrobianos são classificadas como multirresistentes¹⁹.

A emergência e a persistência de bactérias resistentes e multirresistentes na cadeia de produção de carne possui um papel epidemiológico na transmissão para o homem, via alimentos e ou contaminação ambiental. A revisão de Lekagul e colaboradores²⁰ indica que as moléculas consideradas “criticamente importantes para humanos” pela Organização Mundial da Saúde (OMS) são comumente utilizadas na suinocultura mundial.

10.7 Presença de bacterias resistentes e genes de resitência na ração dos suínos

A qualidade da ração é o ponto inicial da abordagem “do campo à mesa”, que conota a integração ente os componentes da cadeia de produção de alimentos e atribui sua relevância na composição de um sistema integrado de controle de riscos ao consumidor. A ração é um dos principais insumos da produção animal e, embora para algumas categorias de animais seja submetida à esterilização, normalmente alberga uma microbiota composta também por bacterias resistentes aos antimicrobianos. Essas bactérias possuem diversas origens, da própria lavoura, no caso de ingredientes vegetais, de contaminações cruzadas e falhas de processamento dos ingredientes de origem animal, bem como intercorrências na própria fábrica de ração, entre outras.

A despeito de todos os esforços para controlar a ocorrência de bactérias patogênicas, como a *Salmonella spp.*, na maioria dos casos não se espera produzir uma ração estéril. Estudando quatro fábricas de ração para suínos no Brasil, foi demonstrada variabilidade quanto à presença de coliformes e salmonelas, em amostras do produto final, ingredientes e ambiente. As médias de positividade para coliformes no produto final (ração) e em ingredientes a granel foram de 16,25% e 19,01%, respectiva-

16. HOOPER, D.C., 2001.

17. HOLMES, A.H. et al., 2016.

18. HOLMES, A.H. et al., 2016.

19. SCHWARZ, S. et al., 2010

20. LEKAGUL, A., TANGCHAROENSATHIEN, V., YEUNG, S., 2019.

mente²¹. A presença de salmonela foi detectada em 4,96% (60/1269) do total de amostras²². O monitoramento de salmonelas é prioritário nos programas avançados de controle de qualidade, porém não é frequente a determinação de perfil de resistência, tampouco a pesquisa de seus determinantes.

Investigações científicas sobre a ocorrência de patógenos causadores de doenças transmitidas por alimentos (DTAs), em diferentes amostras da cadeia de produção de alimentos, têm caracterizado o perfil de AMR, uma vez que impõe risco direto ao consumidor. Nesse contexto, amostras de salmonelas isoladas de ração de suínos têm revelado diferentes perfis de resistência e de multiresistência²³. Anteriormente, Costa e colaboradores²⁴ indicaram a ração como um fator de introdução de AMR em granjas de frango pela observação de isolados *Enterococcus* e *Escherichia coli* resistentes a uma variedade de antimicrobianos. Esses fatos comprovam a ração como uma fonte de bactérias resistentes para os suínos.

10.8 Presença de bactérias resistentes e genes de resistência na água de bebida dos suínos

A água de bebida dos suínos é uma importante via de transmissão de patógenos, dentre os quais bactérias resistentes aos antimicrobianos. Amostras de água que violam os parâmetros microbiológicos de potabilidade já demonstram risco de contaminação dos animais.

A ocorrência de AMR em amostras oriundas de diferentes sistemas aquáticos é relativamente bem documentada na literatura. Embora poucos estudos se refiram à água de bebida de suínos, já foi demonstrado tanto perfil fenotípico como a identificação de genes de resistência em *Enterococcus*²⁵ e *Escherichia coli*²⁶ isolados dessas amostras. Um estudo realizado em granjas de suínos da região Centro-Oeste do Brasil revelou a presença de genes de resistência a pelo menos três classes de antimicrobianos. Entre eles, genes que conferem resistência a sulfanamidas, betalactâmicos, macrolídeos e aminoglicosídeos foram identificados em amostras de água de bebida dos suínos²⁷ (FARIA, 2016).

Essas evidências, consideradas conjuntamente, alertam para a necessidade da manutenção da qualidade microbiológica da água de bebida dos animais, não apenas pensando nas doenças, mas com uma visão de saúde unificada. A água de bebida também é uma fonte de transmissão de AMR para os animais e de dispersão no ambiente da granja, tornando-se um reservatório para a comunidade e os alimentos produzidos.

21. PELLEGRINI, D. et al., 2014.

22. PELLEGRINI, D. et al., 2015.

23. KICH, J.D. et al., 2011; LOPES, G.V. et al., 2015.

24. COSTA, P.M. DA. et al., 2007.

25. NOVAIS, C. et al., 2013

26. DAWANGPA, A. et al., 2021.

27. FARIA, A.C.S., 2016.

10.9 Presença de bactérias e genes de resistência nos dejetos de suínos

Os animais de produção, especialmente os criados de forma intensiva, excretam de forma persistente bactérias resistentes a diferentes antimicrobianos nas fezes. Esse fato é amplamente relatado na literatura, que indica a *Escherichia coli* e *Enterococcus*²⁸, representando respectivamente o grupo de bactérias Gram-negativas e positivas como modelos para estudos de AMR. As fezes ricamente colonizadas por essas e outras bactérias resistentes aos antimicrobianos são uma porção importante das dejeções da granja. A depender do tratamento que o dejetos receba, tanto as moléculas de antimicrobianos como bactérias resistentes podem persistir e atingir o solo onde essa massa biológica é disposta como fertilizante.

Raschaert e colaboradores²⁹ investigaram a presença de resíduos antimicrobianos e de bactérias resistentes em amostras de dejetos suínos. Em apenas quatro das 89 amostras estudadas não foi detectado resíduo de antimicrobianos. Também foi demonstrada a presença de *Salmonella* multiresistente e *Escherichia coli* resistentes a quinolona e cefalosporina, que são classes de antimicrobianos de altamente críticos para a saúde humana³⁰ (WHO, 2019). Os determinantes de resistência (genes e plasmídeos) podem estar dentro da célula bacteriana e também soltos na matéria orgânica, devido à morte celular ou à transferência para o meio extracelular³¹. Esses determinantes também persistem nos dejetos e alcançam o solo³².

10.10 Dispersão de bactérias resistentes e genes de resistência por meio de resíduos da suinocultura no solo e águas superficiais

A disseminação das moléculas de antimicrobianos é influenciada pela forma de distribuição do dejetos, bem como do regime de chuvas, embora o comportamento varie também de acordo com as características do antimicrobiano. Quando o dejetos é distribuído na superfície do solo, a concentração dos antimicrobianos na água de escoamento é maior do que no solo, ou seja, a injeção do dejetos no solo previne o escoamento superficial dos antimicrobianos. Quanto mais cedo chover, após a distribuição dos dejetos, maior é a concentração das moléculas na água de escoamento superficial.

No caso dos genes de resistência aos antimicrobianos, essas relações não são tão evidentes, observam-se diferenças entre genes, embora a aplicação superficial resulte numa abundância maior desses genes na água de escoamento. No estudo de Barrios e colegas³³, genericamente o regime de chuvas não influenciou a abundância de genes de resistência no solo. Especificamente, para um gene estudado, a concentração no solo aumentou após uma semana de aplicação do dejetos, tanto no solo como na água de escoamento superficial, demonstrando o efeito direto da aplicação.

28. EFSA, 2019.

29. RASSCHAERT, G. et al., 2020.

30. WHO, 2019.

31. ZAREI-BAYGI, A.; SMITH, A.L., 2021.

32. BARRIOS, R.E. et al., 2020

33. BARRIOS, R.E. et al, 2020.

O dejetos de suínos é amplamente utilizado como biofertilizante, para áreas de pastagens e outras culturas em algumas regiões do Brasil. Esse uso agrônômico é importante, tanto para a sustentabilidade ambiental da suinocultura quanto para o aporte de nutrientes ao solo. Porém, essas práticas são reconhecidas como rotas de transmissão de AMR para humanos³⁴, o que alerta para a necessidade de redução da entrada das moléculas e bactérias resistentes nessa rota. Embora sejam utilizadas várias formas de manejo e tratamento de dejetos, o efeito benéfico destes sobre bactérias resistentes e/ou determinantes de resistência ainda não é evidente.

A dispersão de bactérias resistentes por meio de resíduos da suinocultura até os rios localizados na mesma bacia hidrográfica tem sido estudada em vários países. No oeste de Santa Catarina, após três anos de monitoramento de salmonela, foi possível identificar níveis importantes de multirresistência nos isolados de água do rio. Identificou-se também genótipos semelhantes em amostras originadas do rio e de granja de suínos localizadas na mesma área³⁵. Estes resultados sugerem a dispersão de cepas de salmonela, resistentes aos antimicrobianos, a partir da granja de suíno para o rio adjacente à propriedade rural.

10.11 Atuação dos sistemas de tratamento e manejo dos dejetos na propagação de ATM e AMR

Os principais mecanismos de remoção dos compostos antimicrobianos nos dejetos ocorrem por biodegradação, por processos de sorção e de captação³⁶. Os primeiros estão relacionados com a atividade biológica e ocorrem desde a etapa de armazenamento na esterqueira até a fase de tratamento biológico no biodigestor, na compostagem ou em lagoas de tratamento. A sorção ocorre tanto fisicamente por adsorção quanto biologicamente. Várias moléculas dos antimicrobianos têm grande afinidade com o material particulado e coloidal presente no dejetos e tendem a ser removidas da fração líquida em grande quantidade por processos de separação sólido-líquido. Portanto, uso de tanques de sedimentação, separação com floculantes e uso de peneiras são operações de separação de fases que contribuem para remover quantidades significativas do antimicrobiano da fração líquida. Nos processos biológicos, onde ocorre produção de biomassa ativa, lodos ativados ou lagoas com microalgas, existe o processo de sorção biológica, em que o antimicrobiano é removido da fração líquida pela assimilação da molécula pela célula. Ainda nessa linha, temos os processos de captação, promovidos por plantas que capturam as substâncias por meio do seu sistema radicular. Esse último processo muito observável em plantas aquáticas em lagoas de tratamento ou sistemas tipo *wetlands*.

Os antimicrobianos excretados pelos animais são biodegradados durante a estocagem em esterqueiras e nas etapas posteriores de tratamento dos dejetos, com eficiência relacionada a inúmeros

34. CHECCUCCI, A. et al., 2020.

35. PALHARES, J.C.P et al., 2014.

36. GABALLAH, M.S. et al., 2021.

fatores como: temperatura, atividade dos microrganismos presentes no meio, presença ou ausência de oxigênio, penetração de luz, disponibilidade de nutrientes, dentre outros fatores (DU; LIU, 2012). Como exemplos, podemos citar alguns antimicrobianos da classe dos macrolídeos, que são considerados pouco persistentes, com meia-vida, tempo necessário para a concentração reduzir à metade, inferior a 2 dias, muito divergente das tetraciclinas, que podem apresentar meia-vida superior a 100 dias³⁷. Apesar de os macrolídeos serem considerados pouco persistentes, a presença de tiamulina foi observada por mais de 200 dias durante estocagem dos dejetos a 20 °C em esterqueiras³⁸. Tais variações possivelmente estavam relacionadas às diferenças de condições ambientais a que os compostos antimicrobianos foram expostos.

A velocidade de biodegradação também se relaciona com características toxicológicas do antimicrobiano. A ação bactericida ou bacteriostática do antimicrobiano pode causar um efeito tóxico nos microrganismos envolvidos no tratamento biológico e inibir parcialmente a eficiência de tratamento do dejetos. Em biodigestores, por exemplo, as tetraciclinas podem ser degradadas a níveis variáveis de 46% a 98% em relação à concentração inicial no dejetos, porém podem promover quedas na produção de biogás de até 100%³⁹. Em rotas aeróbias de tratamento, como a compostagem, é comum observar altas eficiências de remoção (entre 60% a 99%) das moléculas ativas dos antimicrobianos. Nesse caso, as moléculas sensíveis às altas temperaturas e suscetíveis à oxidação são as mais bem removidas no processo de compostagem. O efeito da oxidação é facilmente observado em lagoas de tratamento de dejetos com aeração forçada, também chamado de lodo ativado.

Os mecanismos de degradação envolvidos são bastante complexos. Embora o termo “biodegradação” implique uma decomposição da substância original do antimicrobiano, outras vias de eliminação envolvem coprodutos de transformação dos compostos originais. Podemos destacar processos proclamados responsáveis, como a desmetilação, N-acetilação, epimerização, hidrólise e clivagem. No entanto, esses últimos podem ter uma pequena contribuição para o processo de remoção geral da molécula no dejetos. Enquanto a clivagem é confirmada para macrolídeos e -lactâmicos, a epimerização ocorre com as tetraciclinas, a desmetilação, assim como a N-acetilação, ocorrem normalmente com a classe das sulfonamidas (SPIELMEYER, 2018).

Por outro lado, quando os processos biológicos são estimulados por controles ambientais, uso de aditivos nutricionais e/ou adição de enzimas ou microrganismos externos, eles podem aumentar a velocidade de degradação dos antimicrobianos e reduzir a abundância de genes de resistência. Como exemplo, Zhong e colegas⁴⁰ observaram que, durante a compostagem com adição de bactérias externas, houve o aumento de genes associados à atividade microbiana e a redução drástica de genes de resistência contra sulfonamidas; isso quando comparado com processo convencional. Em outras palavras, o aumento da eficiência da compostagem resultou em menor quantidade de

37. MASSÉ, D., SAADY, N., GILBERT, Y., 2014.

38. SCHLÜSENER, M.P., VON ARB, M.A., BESTER, K. et al., 2006.

39. STEINMETZ, R.L. et al., 2017.

40. ZHONG, B. et al., 2021.

resíduos de antibióticos e de genes associados à resistência. Sendo assim, consorciar alternativas de tratamento dos dejetos é indicado para ampliar a eficiência de degradação das moléculas bioativas e, conseqüentemente, mitigar os riscos associados.

10.12 Considerações finais

O desafio de contribuir para o controle do alastramento da resistência antimicrobiana posto para suinocultura brasileira está ancorado nas alarmantes estimativas de agravo à saúde humana por bactérias resistentes aos antimicrobianos e pela necessidade da abordagem de “saúde única” que o tema exige. Tanto a dissipação e persistência de resíduos de antimicrobianos quanto de determinantes de resistência antimicrobiana devem ser considerados na produção animal intensiva como um problema de saúde coletiva.

Para atacar esse problema, são necessárias duas estratégias complementares de trabalho: uma direcionada a todo universo de boas práticas de produção que reduzem a necessidade do uso de antimicrobianos, ou seja, saúde e bem-estar dos animais; e a outra em boas práticas de tratamento dos resíduos da produção, dejetos e animais mortos, para que se permita a degradação das moléculas e menor impacto ambiental.

10.13 Referências bibliográficas

ABCS. Produção de suínos: teoria e prática. 1. ed. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <http://abcs.org.br/wp-content/uploads/2020/06/01_Livro_producao_bloq_reduce.pdf> Acesso em: 15 set. 2021.

AGA, D. S.; GOLDFISH, R.; KULSHRESTHA, P. Application of ELISA in determining the fate of tetracyclines in land-applied livestock wastes. **Analyst**, v. 128, p. 658–662, 2003.

ANDERSEN, H. M. L.; DYBKJÆR, L.; HERSKIN, M. S. Growing pig's drinking behavior: number of visits, duration, water intake and diurnal variation. **Animal**, v. 8, p. 1881-1888, 2014.

AWAD, Y. M. et al. Veterinary antibiotics contamination in water, sediment, and soil near a swine manure composting facility. **Environmental Earth Sciences**, v. 71, p. 1433–1440, 2014.

BARRIOS, R. E. et al. Fate and transport of antibiotics and antibiotic resistance genes in runoff and soil as affected by the timing of swine manure slurry application. *Science of The Total Environment*, v. 712, p. 136505, 10 Apr. 2020.

CAMPAGNOLO, E.R. et al. Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. **The Science of the Total Environment**, v. 299, p. 89-95, 2002.

CATRY, B. et al. Characteristics of the antibiotic regimen that affect antimicrobial resistance in urinary pathogens. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 7, p. 76-82, 2018.

CHECKLEY S. L. et al. Associations between antimicrobial use and the prevalence of antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* from feedlot cattle in western Canada. **Canadian Veterinary Journal**, v. 51, p. 853-861, 2010.

CHECCUCCI, A. et al. Exploring the animal waste resistance; the spread of antimicrobial resistance genes through the use of livestock manure. **Frontiers in Microbiology**, 22 Jul. 2020.

CHEN, Y. et al. Occurrence and dissipation of veterinary antibiotics in two typical swine wastewater treatment systems in east China. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 184, n. 4, p. 2205-2217, 2012.

CHRISTIAN, T. et al. Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. **Acta hydrochimica et hydrobiologica**, v. 31, n. 1, p. 36-44, 2003.

COSTA, P. M. da. et al. Antimicrobial resistance in *Enterococcus* ssp. and *Escherichia coli* isolated from poultry feed and feed ingredients. **Veterinary Microbiology**, n. 120, p. 122-131, 2007.

DAWANGPA, A. et al. Genotypic and phenotypic situation of antimicrobial drug resistance of *Escherichia coli* in water and manure between biogas and non-biogas swine farms in central Thailand. **Journal of Environmental Management**, v. 279, s111659, 2021.

DU, L.; LIU, W. Occurrence, fate, and ecotoxicity of antibiotics in agro-ecosystems: a review. **Agro-nomy for Sustainable Development**, v. 32, n. 2, p. 309–327, 2012.

FDA Summary report 2019 on Antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/144427/download>>. Acesso em: 15 set. 2021.

EFSA. Technical specifications on harmonised monitoring of antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from food-producing animals and food. **EFSA Journal**, v. 17, n. 6, p. 709, 2019.

FARIA, A.C.S. de. **Avaliação dos parâmetros físico-químicos, microbiológicos e detecção de genes de resistência aos antimicrobianos de águas de granjas de suínos e de lagos de zoológico e metagenômica da água de granjas de suínos**. 2016. 77 f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) -Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Agronomia, Medicina Veterinária e Zootecnia, Cuiabá, 2016.

GABALLAHA M. S. et al. A review targeting veterinary antibiotics removal from livestock manure management systems and future outlook. **Bioresource Technology**, v. 333, p. 125069, 2021.

HALLER, M. Y. et al. Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 952, p. 111–120, 2002.

HAMSCHER, G. et al. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 74, p. 1509-1518, 2002.

HAMSCHER, G. et al. Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 24, n. 4, p. 861-868, 2005.

HOLMES, A. H. et al. **Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance**. *Lancet*, v. 387, p. 176-187, 2016.

HOOPER, D. C. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n.1, p. 9-15, 2001.

HU, X.; ZHOU, Q.; LUO, Y. Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. **Environmental Pollution**, v. 158, p. 2992-2998, 2010.

JACOBSEN. A. M.; HALLING-SØRENSEN, B. Multi-component analysis of tetracyclines, sulfonamides and tylosin in swine manure by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 384, p. 1164–1174, 2006.

KICH, J. D. et al. Prevalence, distribution, and molecular characterization of Salmonella recovered from swine finishing herds and a slaughter facility in Santa Catarina, Brazil. **International Journal of Food Microbiology**, v. 151, n. 3, p. 307-313, 2011.

KUNZ, A.; MIELE, M.; STEINMETZ, R.L.R. Advanced swine manure treatment and utilization in Brazil. **Bioresource Technology**, v. 100, n. 22, p.5485-5489, 2009.

LEKAGUL, A.; TANGCHAROENSATHIEN, V.; YEUNG, S. Patterns of antibiotic use in global pig production: a systematic review. **Veterinary and Animal Science**, v. 7, Jun. 2019.

LI, X. et al. Antibiotic residues in liquid manure from swine feedlot and their effects on nearby groundwater in regions of North China. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 11565-11575, 2018.

LOPES, G. V. et al. Resistance Phenotypes and Genotypes of Salmonella enterica subsp. enterica Isolates from Feed, Pigs, and Carcasses in Brazil. **Journal of Food Protection**, v. 78, p. 407-413, 2015.

MARTÍNEZ-CARBALLO, E. et al. Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. **Environmental Pollution**, v. 148, n. 2, p. 570-579, 2007.

MASSÉ, D.; SAADY, N.; GILBERT, Y. Potential of Biological Processes to Eliminate Antibiotics in Livestock Manure: An Overview. **Animals**, v. 4, n. 2, p. 146-163, 4 abr. 2014.

NOVAIS, C. et al. Spread of multidrug-resistant Enterococcus to animals and humans: an underestimated role for the pig farm environment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, p. 2746-2754, 2013.

OLIVEIRA, P. A. V. de (Coord.). Manual de manejo e utilização dos dejetos de suínos. Concórdia: Embrapa-CNPSA, 1993. 188 p. (EMBRAPA-CNPSA. Documentos, 27). Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/434003/manual-de-manejo-e-utilizacao-dos-dejetos-de-suinos>> Acesso em: 15 set. 2021..

OLIVEIRA, D.A. et al. Occurrence and mobility of antimicrobials and in Oxisol with application of swine slurry. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 21, n. 2, p. 391-400, 2016.

OLIVEIRA, P.A.V. Uso racional da água na suinocultura. Disponível em: <http://www.cnpsa.embrapa.br/pnma/pdf_doc/7-PauloArmando_agua.pdf> Acesso em: 15 set. 2021.

PALHARES, J.C.P.; GAVA, D.; LIMA, G.J.M.M. de. Influência da estratégia nutricional sobre o consumo de água de suínos em crescimento e terminação. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS DE ANIMAIS, 1., 2009, Florianópolis. **Anais...** Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2009. v. 2. p. 251-256.

PALHARES, J.C.P. et al. *Salmonella* and antimicrobial resistance in an animal-based agriculture river system. **Science of the Total Environment**, v. 472, p. 654-661, 2014.

PAN, X. et al. Residual veterinary antibiotics in swine manure from concentrated animal feeding operations in Shandong Province, China. **Chemosphere**, v. 84, p. 695-700, 2011.

PELLEGRINI, D. da C.P. et al. Inspeção de boas práticas de fabricação e enumeração de coliformes totais em fábricas de ração para suínos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 34, n. 6, supl. 2, p. 3767-3776, 2013.

PELLEGRINI, D. da C. P. et al. Distribution of *Salmonella* clonal groups in four Brazilian feed mills. **Food Control**, v. 47, p. 672-678, 2015.

PERU, K.M. Development of a hydrophilic interaction chromatography–mass spectrometry assay for spectinomycin and lincomycin in liquid hog manure supernatant and run-off from cropland. **Journal of Chromatography A**, v. 1107, p. 152–158, 2006.

RASSCHAERT, G. et al. Antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria in pig slurry used to fertilize agricultural fields. **Antibiotics**, v. 9, n. 34, 2020.

SANTA CATARINA, Instituto do Meio Ambiente/Fundação do Meio Ambiente. Instrução Normativa nº 11, Suinocultura, 2014. Florianópolis, 2014. Disponível em: <https://static.fecam.net.br/uploads/273/arquivos/654746_in_11_Suinocultura.pdf> Acesso em: 15 set. 2021.

SARMAH, A.K.; MEYER, M.T.; BOXALL, A.B. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. **Chemosphere**, v. 65, n. 5, p. 725–759, 2006.

SCHLÜSENER, M.P.; VON ARB, M.A.; BESTER, K. Elimination of macrolides, tiamulin, and salinomycin during manure storage. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 51, n. 1, p. 21-28, 2006.

SCHWARZ, S. et al. Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. **Veterinary Microbiology**, v. 141 p. 1-2, 2010.

SORACI A. L. et al. Exposure variability of fosfomycin administered to pigs in food or water: Impact of social rank. **Research in Veterinary Science**, v. 96, p. 153-159, 2014.

S.O.S. Suínos. Informativos técnicos. Tabela de desempenho de cevado. Disponível em: <<http://www.sossuinos.com.br/Tecnicos/info40.htm>> Acesso em: 24 jun. 2021.

SPIELMEYER, A. Occurrence and fate of antibiotics in manure during manure treatments: a short review. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 9, p. 76–86, 2018.

STEINMETZ, R.L.R. et al. *In vitro* assay for antimicrobial interaction evaluation and risk assessment of antimicrobials in anaerobic digestion of swine manure. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE EPIDEMIOLOGY AND CONTROL OF BIOLOGICAL, CHEMICAL AND PHYSICAL HAZARDS IN PIG AND PORK, 12., 2017, Foz do Iguaçu. **Proceedings Book**. Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2017. p. 148-152. SafePork 2017. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/165787/1/final8667.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2021.

TONG, Z. L. et al. Anaerobic digestion of animal manure contaminated by tetracyclines. **Huan Jing Ke Xue**, v. 33, p. 1028-1032, 2012.

WHO, 2019. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2021.

ZAREI-BAYGI, A.; SMITH, A.L. Intracellular versus extracellular antibiotic resistance genes in the environment; prevalence, horizontal transfer, and mitigation strategies. **Bioresource Technology**, v. 319, Jan. 2021.

ZHANG L. et al. Antibiotic administration routes significantly influence the levels of antibiotic resistance in gut microbiota. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 57, p. 3659-3666, 2013.

ZHAO, L.; DONG, Y-H.; WANG, H. Residues of veterinary antibiotics in manures from feedlot livestock in eight provinces of China. **Science of the Total Environment**, v. 408, p. 1069-1075, 2010.

ZHONG, B. et al. Effect of bioaugmentation on lignocellulose degradation and antibiotic resistance genes removal during biogas residues composting. **Bioresource Technology**, v. 340, Nov. 2021.

ZHOU, L.J.; YING, G.G.; LIU, S. Excretion masses and environmental occurrence of antibiotics in typical swine and dairy cattle farms in China. **Science of the Total Environment**, v. 444, p.183-195, 2013.