

NITALMO LEITE JÚNIOR

**RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE E SUA IMPORTÂNCIA PARA A
SAÚDE PÚBLICA**

GARANHUNS-PE

2018

NITALMO LEITE JÚNIOR

**RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE E SUA IMPORTÂNCIA PARA A
SAÚDE PÚBLICA**

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional de Saúde, Medicina Veterinária – Sanidade de Ruminantes, Clínica de Bovinos de Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Preceptora: Dra. Carla Lopes de Mendonça

GARANHUNS-PE

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

L533r Leite Júnior, Nitalmo

Resíduos de antimicrobianos no leite e sua importância para a
saúde pública / Nitalmo Leite Júnior. – 2018.

47 f.

Orientadora: Carla Lopes de Mendonça.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência) – Universidade
Federal Rural de Pernambuco, Programa de Residência em Área
Profissional da Saúde, Sanidade de Ruminantes, Clínica de Bovinos,
Garanhuns, BR-PE, 2018.

Inclui referências e apêndice(s).

1. Medicina Veterinária - Estudo e ensino (Residência)
 2. Segurança alimentar 3. Saúde pública 4. Leite - Contaminação
 5. Doenças transmitidas por alimentos 6. Produtos de origem animal
- I. Mendonça, Carla Lopes de, orient. II. Título

CDD 636.089

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE RESIDENCIA MULTIPROFISSIONAL
CLÍNICA DE BOVINOS DE GARANHUNS

**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE
MEDICINA VETERINÁRIA
- SANIDADE DE RUMINANTES -**

**RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE E SUA IMPORTÂNCIA PARA A
SAÚDE PÚBLICA**

Monografia elaborada por
NITALMO LEITE JÚNIOR

Aprovada em: 20/12/2018

BANCA EXAMINADORA

Carla Lopes de Mendonça

Maria Isabel de Souza

Vânia Freire Lemos

AGRADECIMENTOS

Neste momento de imensa alegria venho a Ti meu Deus agradecer por todas as bênçãos com que tens me agraciado, em especial por mais essa conquista. Obrigado Senhor por cuidar de mim, por me manter motivado e acalmar meu coração nos momentos de aflição, por me dar sabedoria e foco para alcançar meus objetivos. Sem o seu amor e cuidado não teria conseguido.

Agradeço aos meus pais, Nitalmo Leite e Valdelice Vieira, por me ensinarem desde cedo o valor da educação e pelos inúmeros sacrifícios e esforços que fizeram para que eu tivesse acesso a esse direito. Agradeço por serem meus exemplos de pessoas honradas e dignas e por me educar como um cidadão. Devo minha vida a vocês e serei eternamente grato por tudo que fizeram para que eu pudesse realizar meus sonhos. Obrigado pelos conselhos, pelas broncas, pelo incentivo e por todo apoio. Amo muito vocês!

Agradeço aos meus irmãos Lucas, Romário e Natanny, por sempre me incentivar, e pelos sacrifícios que vocês também fizeram para que eu pudesse chegar até aqui, sou muito grato a Deus por tê-los como irmãos e verdadeiros amigos e me orgulho muito disso. Agradeço a minha noiva e colega de residência Táyrla Rodrigues, por todo apoio, por dividir comigo momentos felizes e tristes, por ser uma verdadeira companheira e sempre estar ao meu lado quando precisei obrigado por todos os conselhos, por sempre me incentivar, e por dividir a vida comigo!

Agradeço a Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), em especial a Clínica de Bovinos de Garanhuns (CBG), instituição que aprendi a respeitar e da qual me orgulho imensamente por ter contribuído em um pedacinho da sua história. Os ensinamentos que aqui recebi, bem como os momentos que vivenciei ficarão para sempre guardados! Agradeço a todos os professores que contribuíram com a nossa formação durante o período da residência.

Agradeço de coração aos técnicos que fazem a CBG, Dr. Nivaldo Azevêdo, Dr. José Augusto, Dra. Isabel, Dr. Luiz Teles, Dr. Jobson, Dr. Rodolfo, Dr. Nivan (que não pode estar presente durante a residência, mas esteve durante estágios que fiz na CBG) e em especial à minha preceptora Dra. Carla, obrigado a todos pela atenção, paciência, convívio e principalmente pelos ensinamentos e conselhos, vocês agora constituem uma parte importante do profissional e pessoa que sou!

Agradeço aos tratadores Cícero (vulgo Cissão), Sebastião (vulgo Gago), Jucélio, Lucas (vulgo preá) e Júlio (que esteve presente em parte da residência) e às curicas Cilene, Elaine e Luciana, além da Rose, do Timóteo, dona Ivanilda, dona Celma e Luciano. Também agradeço aos demais funcionários e colaboradores que passaram ou que ainda estão fazendo parte da CBG!

Meus agradecimentos aos colegas de turma Lucas Dutra, Darlan e Táyrla, às minhas R2 Ângela, Tatiane Vitor, Ana Clara e Laís, e aos meus R1 Lucas Spósito, Bárbara, Thatyanne e Raquel. Obrigado pelos plantões divididos, pelos casos debatidos, pelas conversas, pelos churrascos, pelos momentos de descontração e até pelos de estresse, em fim por tudo! Com vocês dividi os ambientes profissional e pessoal nos últimos dois anos, nesse período aprendi muito e lembrarei com nostalgia de tudo! Também agradeço aos estagiários que passaram pela CBG durante esse período! Não poderia deixar de agradecer à nossa colaboradora Eliene, pelas refeições e pelo cuidado com a nossa casa, muito obrigado!

Agradeço aos membros da banca avaliadora, Dra. Isabel e Vânia, pela disponibilidade e por contribuírem com o meu trabalho.

Ao MEC pela concessão da bolsa que viabilizou a realização dessa tão sonhada residência.

Agradeço imensamente e de coração aos pacientes que por aqui passaram, sou grato a Deus por ter tido a oportunidade de conhecê-los e aprendido imensamente com todos!

A todos que acompanharam o tempo de minha ausência, aceitaram minha omissão e compartilharam lágrimas e sorrisos em momentos únicos ao longo desse período o meu muito obrigado!!!

RESUMO

A segurança alimentar e nutricional consiste na realização do direito de todos ao acesso regular e permanente a alimentos de qualidade, em quantidade suficiente e sem comprometer o acesso a outras necessidades essenciais, abrangendo a promoção da saúde e a garantia da qualidade biológica, sanitária, nutricional e tecnológica dos alimentos. A presença de resíduos de antimicrobianos no leite de consumo é motivo de grande preocupação, pois além de causar prejuízos econômicos por interferir na produção de derivados lácteos, representa risco à saúde do consumidor podendo, entre outras, predispor reações alérgicas, respostas genotóxicas e carcinogênicas, além de favorecer o surgimento de bactérias resistentes. Com o intuito de chamar a atenção para esse tema, objetiva-se com esse trabalho realizar uma revisão de literatura sobre resíduos de antimicrobianos no leite destinado ao consumo humano e suas implicações para a saúde pública. Para isso foram consultadas bases de dados, livros, sites de entidades públicas, legislação especializada, além de material informativo e jornalístico a respeito do assunto abordado. Com base na literatura consultada constatou-se que a presença de resíduos de antimicrobianos no leite é importante problema de saúde pública, pois apesar de existirem programas governamentais de controle e fiscalização, bem como legislação de suporte, diversos estudos realizados em vários estados brasileiros, inclusive em Pernambuco, têm detectado a presença desse tipo de contaminação, chegando a atingir níveis superiores aos limites estabelecidos nas normas específicas. É necessário que esse tema seja abordado como política de Estado, com ações amplas englobando diferentes esferas e com a devida atenção aos programas de controle e fiscalização, aliado a isto os produtores rurais devem ser orientados sobre os riscos que estão implicados, bem como das estratégias preventivas que podem ser realizadas, nesse contexto a Medicina Veterinária assume importante função na busca por uma pecuária mais sustentável e executada de forma profissional, baseada em estratégias sanitárias preventivas e na utilização adequada e racional dos recursos terapêuticos, preocupada acima de tudo com a saúde e o bem-estar dos consumidores e com a promoção da Saúde Única.

Palavras chave: Segurança alimentar. Bovinocultura de leite. Antibióticos. Saúde humana.

ABSTRACT

Food and nutrition security is the realization of the right of everyone to regular and permanent access to quality food in sufficient quantity and without compromising access to other essential needs, including health promotion and quality assurance biological, health, nutritional and technological aspects of food. Some of the actions aimed at ensuring food safety are concerned with the control of residual remnants in food. The presence of antimicrobial residues in drinking milk is a cause for great concern, since in addition to causing economic losses by interfering in the production of dairy products, it poses risk to consumer health, which may predispose to allergic reactions, genotoxic and carcinogenic responses, and favor the emergence of resistant bacteria. In order to draw attention to this theme, the objective of this work is to carry out a review of the literature on antimicrobial residues in milk intended for human consumption and its implications for public health. For this purpose, databases, books, public entities' websites, specialized legislation, as well as informational and journalistic material regarding the subject matter were consulted. Based on the literature consulted, the presence of antimicrobial residues in milk is an important public health problem, because although there are government control and inspection programs, as well as supporting legislation, several studies carried out in several Brazilian states, including in Pernambuco, have detected the presence of this type of contamination, reaching levels beyond the limits established in the specific standards. It is necessary that this topic be approached as a State policy, with broad actions encompassing different spheres and with due attention to the control and inspection programs, in addition, producers should be oriented about the risks that are involved, as well as the preventive strategies Veterinary Medicine assumes an important role in the search for a more sustainable and professionally managed animal husbandry, based on preventive health strategies and the adequate and rational use of therapeutic resources, concerned above all with the health and well-being of consumers and with the promotion of Single Health.

Keywords: Food safety. Dairy cattle. Antibiotics. Human health.

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
1. INTRODUÇÃO	10
2. PRINCIPAIS ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EM BOVINOS LEITEIROS	13
2.1. FÁRMACOS β-LACTÂMICO: PENICILINAS E CEFALOSPORINAS	13
2.1.1. Penicilinas	14
2.1.2. Cefalosporinas	15
2.2. AMINOGLICOSÍDEOS	16
2.3. TETRACICLINAS	17
2.4. ANFENICÓIS	18
2.5. SULFONAMIDAS E TRIMETROPRIMA	19
2.6. QUINOLONAS	20
2.7. MACROLÍDEOS	21
3. RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE	21
4. IMPLICAÇÕES RESULTANTES DA CONTAMINAÇÃO DO LEITE POR RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS	25
4.1. NA SAÚDE DO CONSUMIDOR E NA INDÚSTRIA	25
4.2. NO SURGIMENTO DE BACTÉRIAS RESISTENTES	27
5. LEGISLAÇÃO E NORMAS SOBRE RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE	29
6. MÉTODOS DE DETECÇÃO DE RESÍDUOS ANTIMICROBIANOS NO LEITE	32
7. MEDIDAS PREVENTIVAS E DE CONTROLE	35
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
REFERÊNCIAS	39
APÊNDICE	46

1. INTRODUÇÃO

A cadeia produtiva do leite é importante geradora de empregos, com mais de quatro milhões de pessoas trabalhando do campo às indústrias (ZOCCAL, 2017_b). O Brasil é um dos maiores produtores de leite do mundo, ultrapassando a marca de dois milhões de produtores em todo o país. Em 2017 a produção total do país ultrapassou 24 bilhões de litros movimentando mais de 30 bilhões de Reais, correspondendo a 18,89% do valor bruto da produção gerada pela pecuária. No estado de Pernambuco a produção de leite e derivados possui grande importância sócio-econômica, superando em 2017 a produção de 240 milhões de litros chegando a movimentar mais de 300 milhões de Reais (BRASIL_a, 2018; BRASIL_b, 2018).

Estima-se que no Brasil o consumo de leite seja de aproximadamente 57 litros por habitante/ano (ZOCCAL, 2017_a). O leite é considerado um dos alimentos mais completos da natureza, apresentando em sua composição proteínas, vitaminas, gorduras, carboidratos e sais minerais, principalmente o cálcio (PAIVA e BRITO; LANGE, 2005). O consumo diário de um litro de leite é capaz de suprir todas as necessidades proteicas de uma criança de seis anos de idade, mais de 60% das de um adolescente e 50% das demandas de um adulto. No que diz respeito ao cálcio, pouco mais de um litro diariamente é suficiente para suprir todas as necessidades (GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2017). Além disso, a utilização desse alimento na dieta contribui com o fortalecimento ósseo, na prevenção de cáries e na melhoria da qualidade do sono (BLOG BEBA MAIS LEITE, 2018).

A crescente demanda por produtos de origem animal, entre eles o leite e seus derivados, faz com que ocorra busca constante por eficiência e produtividade nas criações modernas de animais de produção que, para isso, tornam-se cada vez mais intensivas, levando ao confinamento de muitos animais em áreas menores, contribuindo com a propagação de doenças infectocontagiosas e, por consequência a utilização frequente de fármacos veterinários, principalmente os antimicrobianos (COSTA; NETTO, 2012). Durante o processo de formação do leite na glândula mamária, esses fármacos ou seus metabólitos, administrados para tratar doenças, podem ser incorporados (BRITO; LANGE, 2005).

Os antimicrobianos são substâncias químicas produzidas por micro-organismos, ou seus similares sintéticos, que possuem a capacidade de inibir ou destruir, com doses baixas, agentes microbiológicos causadores de doenças. Deve ser dada especial atenção aos animais de produção tratados com esse tipo de medicamento a fim de evitar a presença de resíduos em

alimentos de origem animal, para isso os períodos de carência têm que ser respeitados evitando assim prejuízos à saúde humana (SPINOSA; TÁRRAGA, 2017).

A presença de resíduos de antimicrobianos no leite de consumo é motivo de grande preocupação, pois além de causar prejuízos econômicos por interferir na produção de derivados lácteos, representa risco em potencial à saúde do consumidor, podendo predispor entre outras, reações alérgicas que são frequentemente associadas a fármacos β -lactâmicos, respostas genotóxicas e carcinogênicas associadas com frequência ao clorafenicol, sulfametazina e nitrofuranos; má-formação fetal no terço inicial da gestação e alterações na formação dentária quando do consumo do leite contaminado com resíduos de tetraciclinas por lactentes e crianças de até 12 anos. Ressalta-se ainda o favorecimento do surgimento bactérias resistentes (TAVARES, 2014; AALAIPOUR et al., 2015; NOVAES et al., 2017; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2017).

A legislação brasileira proíbe a comercialização do leite de vacas que estejam sob tratamento com medicamentos passíveis de eliminação pelo leite até que se cumpra o período de descarte recomendado pelos fabricantes a fim de evitar a presença destes acima dos Limites Máximos de Resíduos (LMR) fixados nas normas específicas (BRASIL, 2011), no entanto, vários estudos realizados no país têm detectado a presença de resíduos de medicamentos veterinários no leite, principalmente de antimicrobianos e antiparasitários. A garantia da inocuidade de grande parte dos alimentos disponíveis para o consumo humano, com relação à presença de resíduos de drogas veterinárias, agroquímicos e contaminantes ambientais é possibilitada pelo controle de resíduos (BRASIL, 1999).

No Brasil a competência para elaboração dos LMR pertence ao Ministério da Saúde, porém, caso estes não estejam estabelecidos, devem ser seguidos aqueles recomendados pelo *Codex Alimentarius*, Estados Unidos e União Européia. Existem no país dois programas de monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários em produtos de origem animal (BRASIL, 1999; PACHECO-SILVA et al., 2014), o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) incluindo, no seu âmbito, programas setoriais para avaliação de carne, ovos, mel, pescado e leite, e o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet), executado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que realiza análises em leite UHT, leite em pó e leite pasteurizado (PACHECO-SILVA et al., 2014).

Sabendo-se que a presença de resíduos de antimicrobianos no leite representa risco à saúde do consumidor, os Médicos Veterinários, os empresários do ramo de laticínios e os

produtores rurais devem estar cientes e tomar as precauções necessárias para evitar esse tipo de contaminação. Objetiva-se com esse trabalho a realização de uma revisão de literatura sobre resíduos de antimicrobianos no leite destinado ao consumo humano e suas implicações para a saúde pública.

2. PRINCIPAIS ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EM BOVINOS LEITEIROS

O termo antimicrobianos refere-se às substâncias químicas utilizadas no combate a micro-organismos. Estes agentes podem ser classificados como inespecíficos ou específicos. Os antimicrobianos inespecíficos atuam contra micro-organismos de forma geral, sejam patogênicos ou não, pertencem a esse grupo os desinfetantes e os antissépticos. Já os antimicrobianos específicos agem contra micro-organismos causadores de doenças, nesse grupo estão presentes os quimioterápicos, que são obtidos por síntese laboratorial (quinolonas, sulfonamidas, anfenicóis) e os antibióticos produzidos por micro-organismo (β -lactâmicos, aminoglicosídeos, macrolídeos). Com o advento da possibilidade de síntese laboratorial, parcial ou total, de antibióticos foi necessária a ampliação desse último conceito, sendo assim, antibióticos são substâncias químicas obtidas através da produção por micro-organismos ou seus equivalentes sintéticos, que possuem a capacidade em pequenas doses de inibir o crescimento (bacteriostático, fungistático) ou destruir (bactericida, fungicida) os micro-organismos patogênicos. Há uma tendência de se evitar o uso do termo quimioterápicos em referência às substâncias que atuam contra micro-organismos patogênicos, recomendando-se que esse termo seja reservado para fármacos empregados no tratamento de neoplasias, por outro lado, existe a tendência para a utilização do termo antimicrobiano para se referir a esse tipo de substância, independentemente se forem oriundas de seres vivos ou de síntese laboratorial (SPINOSA; TÁRRAGA 2017).

Os antimicrobianos específicos podem ser subdivididos em três grupos, levando-se em consideração sua atividade contra bactérias (antibacterianos), fungos (antifúngicos) ou vírus (antivirais). Os antibacterianos podem ser agrupados de acordo com diferentes critérios, como estrutura química (β -lactâmicos, aminoglicosídeos, macrolídeos, quinolonas, tetraciclina, etc.), ação biológica (bactericida ou bacteriostático), espectro de ação (curto, largo, em bactérias Gram-negativas e bactérias Gram-positivas) e mecanismos de ação (SPINOSA; TÁRRAGA 2017).

2.1. FÁRMACOS β -LACTÂMICO: PENICILINAS E CEFALOSPORINAS

O grupo dos antibióticos β -lactâmicos é constituído por fármacos que possuem um grupamento químico denominado anel β -lactâmico (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008). As penicilinas e as cefalosporinas são polipeptídeos, sendo as primeiras derivadas do ácido 6-

amino-penicilâmico e as últimas do ácido 7-amino-cefalosporâmico. Esses dois grupos impedem a síntese da parede celular bacteriana, estrutura essa fundamental para a manutenção da vida desses micro-organismos, e dessa forma provocam a morte da célula. Sendo assim, estes fármacos são considerados bactericidas, no entanto as penicilinas e as cefalosporinas atuam de forma limitada sobre a parede celular completamente formada, exercendo melhor atividade bactericida quando os micro-organismos estão se multiplicando (SPINOSA, 2017_a). Entre outras indicações, os fármacos pertencentes a esse grupo são muito utilizados para o tratamento de casos de mastite em vacas leiteiras (RAIA JÚNIOR, 2006).

2.1.1. Penicilinas

As penicilinas são obtidas a partir de culturas de fungos do gênero *Penicillium*, pertencem a esse grupo a penicilina G e penicilina V, classificadas como penicilinas naturais, seus derivados semi-sintéticos (isoxacil-penicilinas, aminopenicilinas e análogos, carboxipenicilinas, sulfobenzilpenicilinas e uridopenicilinas) e seus análogos (amidinopenicilinas). A penicilina G e seus ésteres provocam a lise osmótica das células bacterianas, exercendo ação bactericida, esses fármacos se ligam e inibem as enzimas que sintetizam um componente da parede celular das bactérias, denominado peptídeoglicano (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008).

As penicilinas naturais possuem atividade contra várias espécies de *Streptococcus* e *Staphylococcus* não produtores de penicilases, além de agirem contra alguns bacilos Gram-positivos e Gram-negativos, como *Corynebacterium*, *Listeria monocitogenes*, *Pasteurella multocida* e *Haemophilus influenzae*. Esses fármacos são ativos contra bactérias anaeróbicas Gram-positivas e Gram-negativas, também possuem ação contra muitas espiroquetas, incluindo *Leptospira* e *Borrelia burgdorferi*. A atividade dessas drogas é ineficiente contra a maioria das bactérias pertencentes a família Enterobacteriaceae e *Staphylococcus* spp. produtores de penicilases, a maior parte dos bacilos Gram-negativos, principalmente os anaeróbicos, é naturalmente resistente à penicilina G (VANDEN; RIVIERE, 2003; ANDRADE; GIUFFRIDA 2008).

As aminopenicilinas (p. ex. amoxicilina, ampicilina), de forma geral, são ativas contra micro-organismos sensíveis às penicilinas naturais, possuindo também, atividade sobre algumas enterobactérias, incluindo *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Salmonella*. Esses fármacos não apresentam ação contra *Bacteroides fragilis* e *Staphylococcus* spp. produtores de penicilases. As penicilinas resistentes à penicilases (p. ex. oxacilina, cloxacilina) são ativas

contra vários *Staphylococcus* spp. produtores de penicilases, agindo também contra bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e espiroquetas, no entanto são menos eficientes que outras penicilinas (VANDEN; RIVIERE, 2003).

As penicilinas de amplo espectro (p. ex. ticarcilina, carbenicilina) exercem maior atividade contra bactérias aeróbicas e anaeróbicas Gram-negativas, quando comparadas às outras penicilinas. Possuem ainda ação contra *Pseudomonas*. Esses fármacos também possuem ação contra bactérias aeróbicas Gram-positivas, porém são inferiores às penicilinas naturais e aminopenicilinas (VANDEN; RIVIERE, 2003).

As penicilinas naturais não conseguem manter a estabilidade em meios ácidos, sendo rapidamente inativadas pelo pH ácido do estômago, devido a isso são administradas exclusivamente por vias parenterais. Desse grupo, apenas a penicilina G-cristalina pode ser administrada por via intravenosa (IV), as demais devem ser administradas por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC). Diferente disso, algumas penicilinas semi-sintéticas, como as isoxazolilpenicilinas, além das aminopenicilinas, como a ampicilina e a amoxicilina, podem ser administradas por via oral, porém essa via não é recomendada em ruminantes e equinos (SPINOSA, 2017_a; ANDRADE; GIUFFRIDA 2008).

As penicilinas possuem boa ligação com as proteínas plasmáticas, este mecanismo funciona como reserva do fármaco no organismo, uma vez que a ligação é reversível, além disso, pode carrear a droga para tecido com exsudação rica em proteínas. Estas substâncias são metabolizadas no fígado e eliminadas em maior parte por via renal, sendo algumas também excretadas, em menor quantidade, pela bile (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008). As penicilinas não possuem boa distribuição na glândula mamária, no entanto, quando há um processo inflamatório em curso, alcançam concentrações maiores, à exceção de áreas necrosadas. A concentração mínima para se conseguir o efeito bactericida pode ser obtida com administração parenteral (GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2017). A penicilina G procaína pode ser eliminada pelo leite de vacas submetidas ao tratamento parenteral por até 96 horas após a última aplicação (RAIA JÚNIOR, et al., 1999).

2.1.2. Cefalosporinas

As cefalosporinas são obtidas a partir de culturas de fungos do gênero *Cephalosporium*. Esse grupo de fármacos possui atividade bactericida, com mecanismo de ação semelhante ao das penicilinas, inibindo a formação da parede celular bacteriana, através

da interferência nas enzimas transpeptidases de membrana, que sintetizam os peptídeoglicanos (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2017).

As cefalosporinas são classificadas em antimicrobianos de primeira, segunda, terceira e quarta gerações. As de 1ª geração são subdivididas em dois grupos: as de absorção parenteral (cefalotina, cefaloridina, cefazolina, cefapirina, cefacetrila, cefanona) e as de absorção oral (cefalexina, cefadroxil, cefadrina cefatrizina). As cefalosporinas de 2ª apresentam um espectro de ação mais amplo com relação a bacilos Gram-negativos quando comparadas as anteriormente citadas e também são subdivididos em fármacos de absorção oral (cefaclor, cefprozila) e parenteral (cefuroxima, cefoxitina). A 3ª geração desse grupo apresenta espectro de ação superior às anteriormente citadas, agindo contra uma gama maior de bactérias Gram-negativas, porém, possuem uma menor atividade contra bactérias Gram-positivas. Assim como as anteriores, esses fármacos são subdivididos naqueles de uso parenteral (cefoperazona, ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftiofur) e os de utilização oral (cefixima, cefetamete pivoxila). As cefalosporinas de 4ª geração são drogas mais recentes, que possuem maior potência contra bacilos Gram-negativos, no entanto com menor ação diante de bactérias Gram-positivas, são exemplos desses fármacos cefpiroma, cefepima, cefquinima e cefoquinona, esta última frequentemente utilizada em terapias contra mastites (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2017). Cefacentril pode ser eliminado no leite de vacas submetidas ao tratamento intramamário, 120 horas após a última administração (RAIA JÚNIOR, et al., 1999).

Antibióticos β -lactâmicos podem ser detectados no leite de quartos mamários sadios de vacas que receberam aplicações por via intra-mamária em um quarto doente (COSTA, et al., 2000). Vacas que receberem terapia de “vaca seca” com cloxaciclina ou com associação de espiramicina com neomicina podem eliminar essa droga pelo leite após 65 dias da aplicação (ESTEVÃO NETO et al., 2015).

2.2. AMINOGLICOSÍDEOS

Os antibióticos aminoglicosídeos são extraídos de actinomicetos, como o *Streptomyces*, por exemplo. Possuem estruturas químicas pequenas e complexas, derivadas aminoaçúcares. Esses fármacos se ligam à fração 30S do ribossomo bacteriano, provocando alterações no ácido ribonucleico (RNA) transportador mensageiro e como consequência, há formação de proteínas defeituosas, levando à morte do micro-organismo, dessa forma, os aminoglicosídeos são bactericidas. Para exercerem sua ação, os antimicrobianos desse grupo

dependem de transporte ativo, por meio de mecanismos dependentes de oxigênio, para o interior das células bacterianas, o que torna esse grupo sem eficiência contra anaeróbios. Esses fármacos possuem espectro de ação principalmente contra bactérias Gram-negativas, sendo frequentemente associados com penicilinas naturais visando ampliar o espectro de ação do tratamento, principalmente contra micro-organismos Gram-positivos (SPINOSA, 2017_b; ANDRADE; GIUFFRIDA 2008).

Os aminoglicosídeos não são bem absorvidos quando administrados por via oral, sendo utilizados preferencialmente por via intramuscular ou subcutânea. Fração variável desses fármacos é absorvida sistemicamente quando são utilizados de forma tópica no tratamento de mastites ou infusões intra-uterinas para metrites. São eliminados em sua forma ativa por via renal através de filtração glomerular. Os antibióticos desse grupo são nefrotóxicos, pois causam redução da taxa de filtração glomerular, sendo contraindicados para pacientes nefropatas. Possuem também efeito ototóxico por se acumularem na endolinfa e na perilinfa que banha as células ciliadas do ouvido interno, afetando assim o oitavo par de nervos cranianos (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; SPINOSA, 2017_b). Fármacos desse grupo não apresentam boa distribuição na glândula mamária quando aplicados sistemicamente, dessa forma, não atingem a concentração bactericida ótima (CBO) e muitas vezes falham em alcançar a concentração mínima inibitória (CMI). Devido a isso são frequentemente utilizados por via intra-mamária, algumas vezes, combinados com β -lactâmicos. A eliminação de resíduos de aminoglicosídeos e β -lactâmicos pelo leite é menor quando estes são administrados por via sistêmica, apresentando maior eliminação quando é realizada a aplicação por via intra-mamária e ainda maior quando é feito tratamento utilizando as duas vias anteriormente citadas (RAIA JÚNIOR, 2006; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2017).

2.3. TETRACICLINAS

As tetraciclina são antibióticos com amplo espectro ação, são classificadas como tetraciclina naturais (oxitetraciclina, clortetraciclina e demeclociclina) produzidas por diversas espécies de *Streptomyces*, e aquelas obtidas por meios semi-sintéticos (tetraciclina, doxiciclina, minociclina e metaciclina). Os antibióticos desse grupo possuem ação bacteriostática e atuam inibindo a síntese proteica dos micro-organismos sensíveis ligando-se às subunidades 30 S do ribossoma do micro-organismo, impedindo assim a ligação do RNA-transportador (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; SPINOSA, 2017_c).

As tetraciclina são antibióticos de largo espectro de ação antimicrobiana, atuando contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas aeróbicas e anaeróbicas, clamídias, riquetsias, espiroquetas e micoplasma. Esses fármacos podem ser administrados tanto por via oral como por vias parenterais, sendo que, pela primeira, as taxas de absorção variam de acordo com o princípio ativo, além disso, a presença de alimentos, preparações vitamínicas, catárticos e antiácidos no trato digestivo pode dificultar a absorção desses fármacos. Esses antibióticos formam quelatos insolúveis com o cálcio, magnésio, zinco, ferro e alumínio. Quando aplicados por via parenteral, estes fármacos alcançam boas concentrações na glândula mamária estando presentes no leite de vacas tratadas, devido a isso têm sido empregados no tratamento de mastites. Com exceção da minociclina e a xiciclina, as tetraciclina são excretadas na sua forma ativa pela urina, através da filtração glomerular, e com menor importância pela bile, sofrendo, nesse caso, o ciclo entero-hepático (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; SPINOSA, 2017_c; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2017).

2.4. ANFENICÓIS

O grupo dos anfenicóis tem como constituintes o clorafenicol, tiafenicol e florfenicol, sendo o último o mais utilizado. Estes fármacos são produzidos em laboratório e possuem moléculas semelhantes tanto em estrutura como em espectro de ação. O clorafenicol e o florfenicol são antimicrobianos com atividade bacteriostática, mas quando utilizados em doses elevadas, exercem ação bactericida contra bactérias como *Pasteurella*. Por possuírem alta lipossolubilidade, estes princípios ativos conseguem penetrar no citoplasma bacteriano ligando-se a fração 30S dos ribossomos, interferindo na síntese proteica (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008).

Os fármacos desse grupo possuem amplo espectro de ação, atuando contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo anaeróbicas, clamídias, riquetsias e micoplasma. O florfenicol possui maior espectro de ação, quando comparado ao clorafenicol, pois sofre menor ação de enzimas degradadoras desses antibióticos (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; SPINOSA, 2017_c). O clorafenicol é bem absorvido quando administrado por via oral em animais monogástricos, já em ruminantes tende a ser metabolizado pela microflora ruminal. Por possuírem moléculas pequenas e com alta lipossolubilidade, os fármacos desse grupo se distribuem bem e atingem elevadas concentrações em praticamente todos os tecidos corporais bem como no meio intra-celular. Esses princípios ativos são metabolizados no fígado, onde são conjugados com o ácido glicurônico e excretados por via renal através da filtração

glomerular. Estes fármacos também são eliminados pelo leite, devido a isso, no caso do clorafenicol, a utilização em animais produtores de alimentos é proibida, a fim de evitar a possível presença de resíduos nos produtos finais (PAPICH; RIVIERE, 2003; ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; SPINOSA, 2017_c; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2017).

2.5. SULFONAMIDAS E TRIMETROPRIMA

As sulfonamidas são fármacos derivados da sulfanilamida, este grupo caracteriza-se por conter moléculas de enxofre e grupamento amina em suas moléculas. Esses fármacos possuem ação bacteriostática, competindo com o ácido para-aminobenzóico (PABA), precursor do ácido fólico, substância necessária para a síntese de DNA bacteriano. As sulfonamidas tem ação reduzida em tecidos ricos em PABA, como por exemplo, áreas necrosadas e com presença de pus, nesses locais as bactérias utilizam o PABA presente no meio, mesmo na presença das sulfas (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008).

As sulfonamidas possuem amplo espectro de ação, atuando contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e diversos protozoários. Podem ser utilizados como alternativas para o tratamento de infecções causadas por fármacos Gram-negativos não fermentadores da glicose, como *Bordetella* e *Pasteurella*. Alguns micro-organismos anaeróbios são sensíveis, porém estes fármacos podem não ser efetivos contra esses agentes, sendo contraindicada sua utilização em infecções graves. A trimetoprima, uma diaminopirimidina, é frequentemente utilizada em associações sinérgicas com as sulfonamidas, age na mesma via metabólica e potencializa o efeito das sulfas (PAPICH; RIVIERE, 2003; ANDRADE; GIUFFRIDA 2008).

As sulfonamidas são bem absorvidas quando administradas por via oral. Em animais monogástricos, a presença de alimentos pode dificultar essa absorção. Devido à sua lipossolubilidade, esses fármacos se distribuem em quase todos os tecidos, incluindo a placenta, porém atingem baixas concentrações no sistema nervoso central (SNC). As sulfas sofrem metabolização hepática através de acetilação, conjugação e hidroxilação aromática. São excretadas por via renal em sua forma íntegra ou metabolizada. Uma fração menor pode ser eliminada pelas fezes, suor e pela saliva. Em condições normais, quando administrados por via parenteral esses fármacos não apresentam boa distribuição na glândula mamária, no entanto ainda ocorre eliminação pelo leite, motivo pelo qual deve ser respeitado o período de carência de pelo menos quatro dias após o término do tratamento (PAPICH; RIVIERE, 2003; ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; GÓRNIK, 2017).

A trimetoprima apresenta estrutura análoga ao ácido di-hidrofólico e atua inibindo a enzima di-hidrofolato redutase, responsável pela transformação do ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico. Este fármaco possui ação bacteriotática e pode ser utilizado isoladamente, no entanto, a associação com as sulfonamidas apresenta bom sinergismo, uma vez que esses antimicrobianos atuam em estágios distintos da formação do ácido tetra-hidrofólico, além disso, existe menor ocorrência de resistência à esta associação, sendo possível conseguir efeito bactericida, algo que não ocorre quando é feita a utilização isolada de um destes grupos (GÓRNIAK, 2017).

2.6. QUINOLONAS

As quinolonas são um grupo de substâncias com atividade antibacteriana e amplo espectro de ação com grande aplicação tanto na Medicina Veterinária como na Medicina Humana. Podem ser classificadas em quinolonas de primeira geração (ácido nalidíxico e ácido oxolínico); quinolonas de segunda geração ou fluoroquinolonas (norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, perfloxacina, enrofloxacina, danofloxacina, orbifloxacina, difloxacina e marbofloxacina), que são as mais utilizadas por possuírem amplo espectro de ação, pouca toxicidade e boas concentrações no sangue e nos tecidos; quinolonas de terceira geração (levofloxacina, esparfloxacina, lomefloxacina), que apresentam espectro de ação semelhante ao grupo anteriormente citado, além de eficácia contra *Streptococcus pneumoniae*; quinolonas de quarta geração (trovafloxacina e moxifloxacina), que possuem boa atividade contra bactérias anaeróbias (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; GÓRNIAK, 2017).

As quinolonas apresentam atividade bactericida e atuam inibindo a enzima DNA-girase bacteriana, responsável por controlar a extensão e a direção do espiralamento das cadeias de DNA. As quinolonas de primeira geração atuam contra *Escherichia coli*, *Proteus* sp. e *Pseudomonas*; as quinolonas de segunda geração apresentam atividade contra bactérias Gram-negativas, Gram-positivas, *Mycoplasma* e *Chlamydia*; e as quinolonas de terceira geração agem contra bactérias Gram-negativas, Gram-positivas, *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Streptococcus pneumoniae* (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; GÓRNIAK, 2017). Esses fármacos apresentam boa distribuição na glândula mamária quando administrados por via sistêmica e têm sido utilizados com sucesso no tratamento de mastites. São excretados tanto pela urina quanto pelo leite (GÓRNIAK, 2017; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2017).

2.7. MACROLÍDEOS

Os macrolídeos são fármacos antibióticos constituídos por um núcleo central macrocíclico unido a cetonas e aminoaçúcares e são produzidos por actinomicetos do grupo *Streptomyces*. Fazem parte desse grupo a eritromicina, tilmicosina, espiramicina, josamicina, roxitromicina, claritromicina, azitromicina e tilosina (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008). Essas drogas apresentam ação bacteriostática, ligando-se reversivelmente à fração 50S do ribossomo bacteriano, impedindo assim a síntese protéica. Podem atuar como bactericidas, especialmente contra bactérias do gênero *Streptococcus*, na dependência do tempo de exposição ao princípio ativo, no entanto esse efeito é discreto. Possuem atividade contra bactérias Gram-positivas e micoplasma, possuindo boa atividade contra bactérias anaeróbicas. De maneira geral, as bactérias Gram-negativas aeróbicas são resistentes a esses fármacos (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; SPINOSA, 2017_c).

Os fármacos desse grupo apresentam boa lipossolubilidade, ultrapassando as barreiras celulares com facilidade. São bem absorvidos quando administrados por via oral, sofrendo biotransformação no fígado, podendo ocorrer eliminação de parte na forma íntegra via urina. Após aplicação parenteral apresentam boa distribuição na glândula mamária, atingindo uma CBO 3-5 vezes maior na mama quando comparado ao plasma, no entanto, em casos de mastite a elevação do pH no meio pode prejudicar essa distribuição (SPINOSA, 2017_c; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2017).

3. RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE

O *Codex Alimentarius* denomina resíduo de medicamentos veterinários a fração da droga administrada, seus metabólitos, produtos de conversão ou reação e impurezas que permanecem no alimento originário de animais tratados (FAO, 2018). A mastite é a principal enfermidade de vacas em lactação que requer antibióticoterapia em seu tratamento e, dessa forma, é uma das principais origens de resíduos de antimicrobianos no leite. No entanto, é necessário salientar que independente da via de administração (intra-mamária, parenteral, intra-uterina, oral ou tópica) qualquer antimicrobiano utilizado em vacas lactantes pode resultar em resíduos no leite (FONSECA; SANTOS, 2001). Deve ser dada especial atenção aos animais de produção tratados com antimicrobianos, a fim de evitar a presença de resíduos em alimentos de origem animal, para isso os períodos de carência têm que ser respeitados evitando assim prejuízos à saúde humana (SPINOSA; TÁRRAGA 2017).

Resíduos de antimicrobianos podem estar presentes no leite por erro na identificação dos animais tratados ou nas anotações do tratamento, utilização de fármacos em dosagens ou esquemas de tratamento diferentes dos que foram preconizados para determinação do período de carência, descarte de leite apenas do quarto mamário tratado, vacas com antecipação do parto e com período seco curto, uso de produtos destinados à vacas secas em animais em lactação, mistura accidental de leite com e sem resíduos, ou devido a outras condições, como higienização de equipamentos e utensílios na indústria ou adição intencional a fim de prolongar a vida útil ou mascarar falhas na qualidade higiênica do produto (BORGES et al., 2000; FONSECA; SANTOS, 2001).

Em trabalho realizado por Dimitrieska-stojkovic et al., (2011) avaliando a contaminação por resíduos de antibióticos em amostras de leite provenientes de pequenas propriedades da Macedônia, as tetraciclina foram os antibióticos mais detectados (48,9%), seguidos pelas sulfonamidas (18,4%) e quinolonas (6,8%), sendo que para duas primeiras algumas amostras apresentaram níveis acima dos LMRs.

Em estudo realizado no Irã avaliando a presença de resíduos de antibióticos em amostras de leite pasteurizado distribuído em escolas, em leite cru coletado em centros de captação e leite pasteurizado coletado nas indústrias, utilizando um método microbiológico qualitativo, foram detectados resíduos em 28,8% das amostras do primeiro grupo, 21,4% no segundo e 12,5% no último, com média de 24,8%, evidenciando falhas nos mecanismos de controle e fiscalização e a exposição de grupos de risco a esse tipo de contaminação (MOGHADAM et al., 2016).

Olatoye et al., (2016) constataram prevalência de 40,8% para resíduos de penicilina G em amostras de leite fresco coletadas na Nigéria, ressalta-se que a concentração média dos resíduos detectada estava acima do LMR estabelecido no *Codex Alimentarius*, representando grave risco para os consumidores. Estudo realizado por Orwa et al. (2017), no Quênia, constatou-se maior contaminação por resíduos de antibióticos em amostras coletadas na cadeia leiteira rural (46,7%) em relação a centros de produção localizados em zonas peri-urbanas (28,3%). Esse resultado foi atribuído à falta de cumprimento do período de carência e a adição intencional de antimicrobianos com o objetivo de prolongar a vida útil do produto, sendo as sulfonamidas os fármacos mais encontrados e, 71% das amostras positivas apresentaram nível de contaminação superior aos limites regulatórios estabelecidos pela União Européia. Já em um estudo realizado em Kosovo os antibióticos β -lactâmicos foram os

mais presentes nas amostras de leite analisadas, contaminando 58,8% das amostras (RAMA et al. 2017).

No Brasil, foi realizado levantamento da ocorrência de medicamentos veterinários em amostras de leite UHT, leite em pó e leite pasteurizado, proveniente de todas as regiões do país, no período de 2009 a 2011. A oxitetraciclina foi o antibiótico mais encontrado (31%), seguido da enrofloxacina (25%). Fármacos aminoglicosídeos como a neomicina e a gentamicina, apresentaram baixa detecção, 8,5% e 0,5% respectivamente. Foram observados resíduos de medicamentos com uso contraindicado em animais produtores de leite para consumo humano como foi o caso da doxiciclina (1,9%) e da abamectina (1,6%), este último um antiparasitário. A norfloxacina foi detectada em 15% das amostras, esse princípio ativo não possui LMR estabelecido, por isso não deveria estar presente nas amostras (NOVAES, 2017). Os autores consideraram que os níveis de resíduos de antimicrobianos no leite consumido no Brasil não acarretariam maiores riscos à saúde dos consumidores provavelmente decorrente do fato das amostras serem resultantes do leite de várias propriedades, levando assim à diluição dos resíduos presentes, no entanto, em algum ponto da cadeia essa contaminação pode ter apresentado quantidades nocivas. Ressalta-se que a presença de resíduos de antimicrobianos, bem como de produtos sem indicação de uso em animais produtores de leite, demonstra a falha na observação dos períodos de carência além da desconformidade com boas práticas veterinárias (NOVAES, 2017).

Em estudo realizado por Cerqueira et al. (2014) no estado Minas Gerais, foi constatada a presença de antibióticos em amostras de leite coletadas em tanques de resfriamento de leite a granel, foram encontrados resíduos de tetraciclina (11,43%), quinolona (2,86%), estreptomicina (2,86%), porém nenhuma das amostras apresentou níveis superiores aos LMRs permitidos no Brasil.

Em trabalho realizado no estado de Goiás avaliando a presença de resíduos de antimicrobianos no leite produzido e comercializado localmente, foi constatado que 8,47% do total de amostras apresentaram esse tipo de contaminação. Quando são analisados os dados estratificados é possível observar maior percentual de amostras positivas no leite cru (12%), seguido pelo leite pasteurizado (5,8%) e pelo leite UHT (5,4%) (SANTOS SILVA et al., 2015).

Schlemper e Sachet (2017) pesquisaram a presença de resíduos de antibióticos β -lactâmicos e de tetraciclina em leite pasteurizado comercializado no estado do Paraná e constataram a presença de antimicrobianos em 17% das amostras, sendo que, 11% foram

positivas apenas para β -lactâmicos e em 6% foram constatadas as duas categorias. No mesmo trabalho foi avaliada a presença de resíduos de quinolonas e sulfonamidas em leite não pasteurizado comercializado na mesma região constatando-se 4,04% e 6,07% das amostras positivas respectivamente. Os resultados obtidos nas análises do leite pasteurizado indicam falha no monitoramento desses resíduos químicos. Com relação ao leite não pasteurizado, fica evidente a necessidade do monitoramento dessas classes de antimicrobianos, que não são rotineiramente avaliadas em muitas indústrias, a fim de prevenir possíveis prejuízos à saúde dos consumidores. Serafini e Weber (2017) não encontraram amostras positivas em estudo realizado no mesmo estado, porém é importante ressaltar que o trabalho foi realizado em apenas um laticínio que recolhe leite de diversos produtores locais.

Costa et al. (2017) constatou a presença de resíduos de fármacos β -lactâmicos em 12,7% das amostras de leite coletadas em tanques de resfriamento na região de Marília no estado de São Paulo.

Em estudo realizado por Fonseca et al. (2009), avaliando a presença de resíduos de antibióticos em amostras de leite UHT de 10 diferentes marcas comercializadas em estabelecimentos varejistas da cidade do Rio de Janeiro-RJ, oriundas de laticínios de diversos estados brasileiros, foi observada a presença dessa contaminação em 4% das amostras, sendo todas da mesma marca e provenientes do estado de Minas Gerais. Apesar de baixo, o percentual encontrado gera preocupação por se tratarem de produtos prontos para o consumo e que estavam disponíveis aos consumidores.

Sousa et al. (2010), avaliando leite pasteurizado comercializado no estado do Ceará, constatou a presença de resíduos de antimicrobianos em 76,67% das amostras analisadas. Em trabalho realizado por Souza et al. (2017), pesquisando a presença de contaminação química por resíduos de antibióticos em leite cru proveniente de seis municípios do estado do Rio Grande do Norte, foi observado que 6,72% das amostras foram positivas.

No estado de Pernambuco, Santos (2012) avaliou a contaminação microbiológica e por resíduos de antibióticos em amostras de leite produzido numa cidade do agreste de Pernambuco, constatando a presença de resíduos de antimicrobianos em 45,24% das amostras. Em 88,09% das amostras houve crescimento de *Staphylococcus* coagulase positiva, sendo que 97,62% dessas cepas apresentaram resistência a algum tipo de antibiótico analisado (83,33% à estreptomicina; 80,95% à tetraciclina; 76,19% à gentamicina; 46,62% à penicilina e 33,33% à amoxicilina). Esses resultados foram atribuídos ao uso desses fármacos de forma indiscriminada e sem orientação médica veterinária, realidade presente na maioria das

propriedades estudadas. Dentre os medicamentos mais utilizados pelos produtores, destacaram-se as tetraciclínas, as sulfonamidas e as penicilinas.

No trabalho realizado por Nunes et al. (2016), que avaliaram qualitativamente a presença de resíduos de antimicrobianos em amostras de leite provenientes de 84 propriedades de 19 municípios do agreste de Pernambuco, foi constatado a presença de resíduos em 14,3% das amostras. No mesmo estudo foram aplicados questionários aos produtores, revelando que as tetraciclínas são os antimicrobianos mais utilizados nas propriedades (47,3%), seguidos pelos aminoglicosídeos (21,2%), penicilinas (11,5%), sulfas (9,1%), trimetropim (4,8%), macrolídeos (3,6%), cefalosporinas (1,8%) e rifamicinas (0,6%). Chama atenção ainda que nas propriedades que apresentaram amostras positivas, a administração dos fármacos era realizada sem orientação médica veterinária, o que aumenta os riscos da presença desses contaminantes no leite. Além disso, os produtores que afirmaram descartar o leite no período recomendado, durante e após o tratamento, não estavam fazendo isso de maneira adequada, muitos forneciam o produto contaminado para outros animais, destinavam às queijarias, ou até mesmo consumiam no âmbito familiar.

4. IMPLICAÇÕES RESULTANTES DA CONTAMINAÇÃO DO LEITE POR RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS

4.1. NA SAÚDE DO CONSUMIDOR E NA INDÚSTRIA

A presença de resíduos de antimicrobianos em um alimento como o leite, gera grande preocupação, pois além deste ser amplamente consumido, parcela importante dos consumidores pertence a grupos de risco como idosos e crianças (COSTA, 1996; SANTOS, 2000).

Quando resíduos de antimicrobianos estão presentes em concentrações que superem os LMR ou tolerâncias estabelecidas pelos órgãos reguladores, podem levar ao desenvolvimento de reações alérgicas, alterações da flora intestinal e discrasias sanguíneas, além de favorecer o aparecimento de resistência antimicrobiana, gerando complicações no tratamento de infecções em humanos (BAYNES et al., 2016).

O consumo de leite contendo elevados níveis de resíduos de antibióticos, por gestantes, pode implicar sérias consequências, uma vez que muitos fármacos possuem potencial teratogênico, como o metronidazol, rifampicina e trimetoprima, outros como a estreptomicina são ototóxicos e as tetraciclínas podem afetar o desenvolvimento ósseo fetal (COSTA, 1996; SANTOS, 2000; TAVARES, 2014; NOVAES, 2017).

Acredita-se que cerca de 4 a 11% das pessoas são alérgicas às penicilinas e drogas relacionadas, dessa forma, a presença de resíduos desses fármacos nos alimentos expõe o consumidor a reações alérgicas que podem variar desde alterações cutâneas até reações anafiláticas graves. O mecanismo mais conhecido, pelo qual ocorre desenvolvimento de resposta imune às penicilinas, é a ligação desses compostos a proteínas, que ocorre após a abertura do anel β -lactâmico. Sendo assim, uma pessoa pode desenvolver reações alérgicas ao consumir a carne ou o leite contendo resíduos do próprio fármaco ou grupos haptênicos ligados a proteínas (DAYAN, 1993).

A quantidade de haptenos (moléculas de fármacos β -Lactâmicos) necessários para sensibilizar um indivíduo é muito maior que a quantidade requerida para desencadear alergia em uma pessoa já sensibilizada. Sabe-se também que é preciso uma dose oral muito maior para induzir reação alérgica quando comparado com a aplicação parenteral, dessa forma é possível concluir que pequenas quantidades desses fármacos, que possam estar presentes em produtos de origem animal, não são capazes de sensibilizar uma pessoa, mas, podem provocar resposta imune naquelas que já foram sensibilizadas (EMA, 2008). Apesar disso, existe a possibilidade de uma pessoa apresentar reações alérgicas após receber a primeira administração da penicilina, devido à prévia sensibilização do seu organismo pela ingestão de leite oriundo de vacas que receberam tratamento com esse fármaco (TAVARES, 2014). A presença de $6\mu\text{g}$ de penicilina, o que equivale 10 Unidades Internacionais (UI) já pode provocar crise alérgica. Devido a isso, o LMR e a tolerância para esta droga no leite são menores que o referido valor em muitos países da UE, bem como nos que seguem o *Codex Alimentarius* ($4\mu\text{g}/\text{Kg}$) (EMA, 2008), o Brasil também adota o mesmo LMR, seguindo o que está disposto no regulamento técnico Mercosul (BRASIL, 2012).

O consumo de leite contaminado com resíduos de tetraciclinas pode causar malformação fetal no terço inicial da gestação e alterações na formação dentária quando ingerido por lactentes e crianças de até 12 anos. Com relação às sulfonamidas, existe a possibilidade do desenvolvimento de reações alérgicas em pessoas que ingerirem leite contendo resíduos desses fármacos (TAVARES, 2014; AALAIPOUR et al., 2015).

No Brasil não é permitido que exista qualquer nível de resíduo de clorafenicol na carne ou no leite destinados ao consumo (BRASIL, 2012). Esta droga pode provocar dois tipos de alterações na medula óssea. A primeira e mais comum é uma supressão dose-dependente de precursores eritróides que pode ser reversível com a diminuição das concentrações sanguíneas do fármaco. A outra alteração é o desencadeamento de anemia

aplásica, que foi descrita apenas em humanos. Esse segundo quadro é raro e pode ocorrer independentemente da dose ou do tempo de tratamento (PAPICH; RIVIERE, 2003). Essa ação é atribuída ao grupamento nitroso que não está presente em outros fármacos da mesma classe (TAVARES, 2014). Devido a esse grave efeito, a presença de resíduos desse fármaco em alimentos de origem animal deve receber especial atenção (PAPICH; RIVIERE, 2003).

Além das questões relativas à saúde pública, a presença de resíduos de antimicrobianos provoca prejuízos à indústria de laticínios, pois esses resíduos inibem o crescimento de culturas bacterianas utilizadas para fabricação de queijos e iogurtes, por exemplo, mesmo quando a contaminação presente está abaixo dos LMRs (COUTO GOMES, 2017). Os resíduos de antimicrobianos apresentam resistência ao tratamento térmico e quando o leite é aquecido a uma temperatura de 100°C por até 300 segundos os antibióticos são degradados em maior ou menor proporção. A cloxaciclina e o cefoperazone, apresentam alta e baixa estabilidade respectivamente, sendo que a taxa de degradação do primeiro é de apenas 9,3% e a do segundo chega a 78,3%. Outros fármacos como os aminoglicosídeos, tetraciclina e trimetoprima, apresentam estabilidade de moderada à alta quando submetidos à elevadas temperaturas, com taxas de degradação chegando a 43,6%; 30,4% e 22,6% respectivamente (LÁSZLÓ, et al., 2017).

4.2. NO SURGIMENTO DE BACTÉRIAS RESISTENTES

A resistência aos antimicrobianos (RM) é considerada grave ameaça à terapêutica de diversas enfermidades, bem como um problema de saúde pública (CFMV, 2018). A resistência bacteriana a antimicrobianos pode ocorrer de maneira natural ou adquirida. A primeira forma não representa necessariamente um transtorno para a terapêutica, pois o Médico Veterinário sabe qual micro-organismo é naturalmente resistente a determinado princípio ativo, já a resistência adquirida pode tornar uma determinada cepa bacteriana resistente a um fármaco ao qual anteriormente era sensível. Esse tipo de resistência é motivo de grande preocupação e um dos grandes problemas da Medicina Humana e da Medicina Veterinária, sendo provocada basicamente por mecanismos evolutivos das bactérias, como mutação e recombinação de genes, que criam variabilidade genética sobre a qual atua a seleção natural aos mais aptos. Os fármacos agem como agentes seletores, favorecendo as bactérias resistentes em um determinado ambiente (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; SPINOSA, 2017_a).

O desenvolvimento de resistência adquirida pode ocorrer por resistência cromossomal decorrente de mutação espontânea ou por transferência de material genético e plasmídeos entre diferentes bactérias, isso pode acontecer por transdução, transformação, conjugação e transposição. Também estão incluídos nos mecanismos de resistência bacteriana a produção de enzimas (que inibem o princípio ativo), redução da permeabilidade da parede celular, incremento no transporte ativo do fármaco para fora da célula, modificação do receptor do fármaco ou do local de ligação do mesmo, além do desenvolvimento de vias metabólicas alternativas (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; SPINOSA, 2017_a).

Alguns fatores podem ser indicados por favorecerem a seleção e disseminação de resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos, entre eles o uso abusivo desse tipo de fármaco, além da utilização indiscriminada e incorreta, uma vez que a venda dessas drogas é livre e muitos proprietários realizam o tratamento de animais enfermos sem orientação adequada, administrando sub-doses, com intervalo entre doses e tempo de tratamento incorretos. A presença de imunossupressão em pacientes sob protocolo terapêutico e a utilização de antimicrobianos em ração animal também podem facilitar o surgimento de micro-organismos resistentes (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008; NUNES et al. 2016; CFMV, 2018). Ressalta-se ainda que o consumo frequente de alimentos de origem animal, como o leite, contendo resíduos de antibióticos contribui para o surgimento de cepas de micro-organismos resistentes (PEREIRA et al., 2014).

Esse tema gera grande preocupação, pois são necessários anos para descobrir e sintetizar novos princípios ativos. Infecções por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos acarretam graves consequências, como aumento da morbidade e mortalidade, prolongamento dos períodos de internamento, redução do arsenal tecnológico e até ausência de opção terapêutica (BRASIL, 2017_a). Levando-se em consideração o conceito de Saúde Única, que estabelece a interdependência entre saúde humana, animal e ambiental, a promoção do uso responsável dos antibióticos, bem como as ações para controlar e prevenir o surgimento de micro-organismos patogênicos resistentes, são responsabilidades compartilhadas pelos promotores de saúde animal e humana (BRASIL, 2017_b; CFMV, 2018). Dessa forma, a utilização de antimicrobianos deve ser realizada de forma racional e criteriosa, principalmente quando administrados em animais produtores de alimentos (ANDRADE; GIUFFRIDA 2008).

Tendo em vista a importância e urgência do tema, diversos órgãos nacionais e internacionais têm elaborado, nos últimos anos, planos estratégicos para o enfrentamento desse problema. Em maio de 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS), contando com a

contribuição da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e da Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), aprovou o Plano de Ação Global sobre Resistência Antimicrobiana (WHO, 2015; CFMV, 2018). Em novembro de 2016 a OIE publicou um plano de ação contra resistência microbiana e pelo uso prudente de antimicrobianos (OIE, 2016).

No Brasil, em maio de 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou o Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde, que foi elaborado para ser executado em cinco anos e possui como objetivo geral definir estratégias nacionais para detecção, prevenção e redução da resistência microbiana em serviços de saúde (BRASIL, 2017_a). No mês de outubro do mesmo ano o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) instituiu o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária-AgroPrevine, com a publicação da Instrução Normativa (IN) nº 41, esse programa tem por objetivo fortalecer as ações de prevenção e controle da resistência microbiana (BRASIL, 2017_b). Essa IN teve por objetivo dar sustentabilidade ao Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Agropecuária, o PAN-BR-AGRO, publicado pelo mesmo ministério no ano seguinte, tendo como principais objetivos melhorar a conscientização e a compreensão a respeito da resistência aos antimicrobianos; fortalecer os conhecimentos e a base científica por meio da vigilância e pesquisa; reduzir a incidência de infecções com medidas eficazes de higiene e prevenção de infecções; otimizar o uso de antimicrobianos e preparar argumentos econômicos voltados ao investimento sustentável (BRASIL, 2018_c).

5. LEGISLAÇÃO E NORMAS SOBRE RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE

A preocupação inicial a respeito da presença de resíduos de antimicrobianos em alimentos não veio dos consumidores, mas sim de laticínios que perceberam que a presença de tais contaminantes no leite estava inibindo as culturas de micro-organismos utilizadas na produção de derivados lácteos fermentados, bem como influenciando testes de avaliação da qualidade do leite utilizados na época. Houve preocupação com as implicações para a saúde pública, porém esta recebeu pouca atenção e o monitoramento inicial de resíduos de antibióticos ficou restrito às indústrias de laticínios. Em meados dos anos 1960 passou-se a ter preocupação maior com os possíveis riscos da exposição a resíduos químicos nos alimentos

para o meio ambiente e para a saúde pública, sendo estabelecidos níveis máximos de tolerância (MITCHELL, et al., 1998). A garantia da inocuidade de grande parte dos alimentos disponíveis para o consumo, com relação à presença de resíduos de drogas veterinárias, agroquímicos e contaminantes ambientais é possibilitada pelo controle de resíduos (BRASIL, 1999).

A avaliação de risco, bem como a regulação dos resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal seguem princípios semelhantes em todo o mundo. Nos Estados Unidos da América (EUA), O Ministério da Agricultura (FDA) é o órgão regulador que define as concentrações máximas de medicamentos veterinários em alimentos, conhecidos como tolerâncias. Na União Europeia (UE) o órgão regulador equivalente é a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), responsável pela publicação dos Limites Máximos de Resíduos (LMR) fixados pelo Comitê para Medicamentos de Uso Veterinário (CMUV) (BAYNES et al., 2016).

Também existem órgãos independentes de avaliação de risco, como o Comitê Conjunto de Especialistas da FAO e da OMS, conhecida pela sigla em inglês JECFA. Esse comitê também recomenda LMRs e, além disso, assessora a Comissão do *Codex Alimentarius* (CCA), esta, por sua vez, como gerenciadora de risco determina se deve ou não estabelecer normas aplicáveis internacionalmente com relação aos LMRs. Desde 2009 a UE adota os LMRs estabelecidos pela CCA, sem necessidade de reavaliação adicional pela EMA desde que a comissão da UE no CCA não apresente objeções aos referidos limites (BAYNES et al., 2016).

No Brasil a competência para elaboração dos LMR pertence ao Ministério da Saúde, porém, caso estes não estejam estabelecidos, devem ser seguidos aqueles recomendados pelo Mercosul, *Codex Alimentarius*, Estados Unidos e União Europeia (BRASIL, 1999). A legislação brasileira proíbe a comercialização do leite oriundo de vacas que estejam sob tratamento com a utilização de medicamentos passíveis de eliminação pelo leite até que se cumpra o período de descarte recomendado pelos fabricantes a fim de evitar a presença de resíduos acima dos LMR fixados nas normas específicas (BRASIL, 2011). Na determinação dos períodos de carência, as empresas responsáveis pela fabricação de fármacos antimicrobianos veterinários devem levar em consideração os LMR e sempre que ocorrerem alterações dos mesmos ou suspeita que o período de carência aprovado não esteja sendo suficiente para garanti-los, os estudos devem ser refeitos. A IN nº 26 de 2009 também estabelece a proibição da utilização de anfenicóis, tetraciclina, β -lactâmicos, quinolonas e

sulfonamidas como aditivos zootécnicos para melhorar o desempenho produtivo ou como conservantes de alimentos para animais (BRASIL, 2009).

Existem dois programas de monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários em produtos de origem animal em território brasileiro. O Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) e o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal (PAMVet) (PACHECO-SILVA et al., 2014).

O PNCRC foi instituído pela Portaria Ministerial nº 51 de 1986, posteriormente adequado pela Portaria Ministerial nº 527 de 1995 e alterada pela Instrução Normativa nº 42 de 1999. O PNCRC é executado pela Secretaria de Defesa Agropecuária do MAPA incluindo, no seu âmbito, programas setoriais para avaliação de carne, ovos, mel, pescado e leite (Programa de Controle de Resíduos no Leite PCRL). O PCRL tem como foco a produção nacional de leite, bem como os produtos similares importados. As ações estão direcionadas ao conhecimento de possíveis violações devido à utilização indevida de medicamentos veterinários ou pelo contato com contaminantes ambientais. Para isto, são coletadas amostras nos estabelecimentos industriais que estejam sob Inspeção Federal (BRASIL, 1999).

A ANVISA iniciou o Pamvet no ano de 2002, com o objetivo de subsidiar a análise de risco do uso de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos, sendo instituído oficialmente pela resolução RDC nº 253 de 2003 (BRASIL, 2018d), realizando análises em leite UHT, leite em pó e leite pasteurizado (PACHECO-SILVA et al., 2014).

Esses dois programas, no entanto, possuem limitações na atuação prática, o PNCRC define que as amostras destinadas às análises devem ser provenientes de estabelecimentos sob Serviço de Inspeção Federal (SIF), não contemplando, dessa forma, produtos comercializados no mercado informal, já o PAMVet, que analisa produtos prontos para consumo disponíveis no comércio, enfrenta dificuldades quanto a rastreabilidade para identificação dos responsáveis por possíveis problemas de contaminação nas fases iniciais da cadeia produtiva (SPISSO et al., 2009).

O LMR corresponde à concentração máxima de resíduos legalmente tolerados num alimento obtido a partir de um animal que tenha recebido um medicamento veterinário (FAO, 2018). É considerado seguro o consumo de um alimento contendo resíduos abaixo do LMR, mesmo quando este é consumido diariamente durante toda a vida de uma pessoa. O estabelecimento da tolerância ou LMR necessita de algoritmos, diversos métodos toxicológicos e pacotes de dados farmacológicos e microbiológicos. Trata-se de um processo de avaliação de riscos em que uma bateria de estudos de segurança é realizada em animais

e/ou humanos, além de estudos *in vitro*, que são utilizados para determinar a ingestão diária aceitável (IDA) (BAYNES et al., 2016).

A IDA é determinada pelo nível de efeito não observável (NOEL) ou o nível de dosagem (mg/kg ou ppm) em que não foram observados efeitos adversos estabelecidos por bioensaio em animais e estudos toxicológicos utilizando métodos com boa sensibilidade em espécies sensíveis, avaliando por exemplo, teratogenicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade e efeitos imunopatológicos. A IDA é obtida dividindo-se o NOEL por um fator de segurança (FS) que varia de 100 a 1000 dependendo da droga utilizada e da quantidade e grau de toxicidade apresentados pelo respectivo fabricante (MITCHELL, et al., 1998).

6. MÉTODOS DE DETECÇÃO DE RESÍDUOS ANTIMICROBIANOS NO LEITE

A determinação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal é uma ferramenta de grande importância para dimensionar a exposição humana a estes compostos, permitindo avaliar a extensão dos danos provocados por essas substâncias que são rotineiramente utilizadas na medicina veterinária, contribuindo assim para a garantia da qualidade e da segurança alimentar (JANK, 2017). Diversos métodos analíticos vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de identificar e quantificar a contaminação em alimentos, servindo como instrumento para o monitoramento e assegurando que os alimentos estejam de acordo com as especificações legais (PASCHOAL et al., 2008). Esses métodos podem ser divididos em métodos de triagem e métodos confirmatórios (WANG, 2010).

Dentre os métodos ou técnicas de triagem (Tabela 1) comumente utilizadas, podem ser citados os ensaios de inibição microbiana, kits de teste rápido e ensaio imunoenzimático (ELISA). Estes testes possuem como vantagens a fácil utilização e o baixo custo, no entanto apresentam baixa especificidade, oferecendo análises qualitativas ou semi-quantitativas, sendo assim, a positividade de uma amostra nesses testes não significa que o nível de contaminação está acima do LMR, dessa forma, quando ocorrem resultados positivos é necessária a realização de testes confirmatórios quantitativos, como os que utilizam métodos cromatográficos (MAMANI et al., 2009; LAGE, 2010; WANG, 2010; JANKE, 2017).

Os testes de inibição microbiológica utilizam culturas de micro-organismos teste (comumente cepas de *Bacillus stearothermophilus var. calidolactis*), que são inoculadas em meios líquidos ou ágar com posterior adição do leite e incubação da amostra por um período

específico. Na ausência de agentes inibidores do crescimento microbiano as culturas irão se desenvolver e alterar o pH do meio provocando uma mudança na coloração da amostra, no entanto, quando agentes inibidores estão presentes não ocorre o referido desenvolvimento, nem alteração no pH, fazendo com que a coloração permaneça estável após o período de incubação (MITCHELL et al., 1998). Os kits de teste rápido são baseados em reações enzimáticas ou imunológicas e podem fornecer resultados em poucos minutos. O ELISA é muito utilizado para detecção de resíduos de antimicrobianos no leite. Essa técnica baseia-se numa reação entre antígeno e anticorpo com posterior adição de uma enzima, formando assim um produto colorido (MITCHELL et al., 1998, WANG, 2010).

O surgimento de técnicas analíticas mais sensíveis e específicas proporcionou a detecção de níveis de contaminação cada vez menores, facilitada por etapas prévias de concentração e purificação das amostras. Além de possuírem maior sensibilidade e especificidade, quando comparados aos métodos de triagem, os métodos confirmatórios podem fornecer análises quantitativas sem sofrer influência da deterioração da amostra (JANK, 2017; KARAGEORGOU et al., 2018).

Tabela 1 - Alguns métodos analíticos e Kits comerciais de triagem utilizados em pesquisas para detecção de resíduos de antimicrobianos

Princípio do Método	Testes e Kits comerciais	Classes de antimicrobianos detectadas
Inibição do crescimento Microbiano	Charm – Test TM (Charm Science Incorporation, EUA)	Aminoglicosídeo β -lactâmicos Macrolídeo Tetraciclinas Sulfonamidas
	Copan CH ATK ® (Copan Italia Spa, Itália)	β –lactâmicos Tetraciclinas Sulfonamidas
	Delvotest – P ® (Gist Brocades, Holanda)	β –lactâmicos Tetraciclinas Sulfonamidas
	Delvotest – SP ® (Gist Brocades, Holanda)	β –lactâmicos Aminoglicosídeos
	Charm SL – Test TM	β –lactâmicos

	(Charm Science Incorporation, EUA)	Tetraciclinas Sulfonamidas
ELISA	Cite Probe Gentamicin Test ® (Idexx Laboratories, EUA)	Aminoglicosídeo
	EIA neomycin ® (Euro-Diagnostica, Holanda)	Aminoglicosídeo
	Ridascreen chloramphenicol ® (R-Biopharm, Alemanha)	Anfenicol
	Snap beta-lactam Test ® (Idexx Laboratories, EUA)	β –lactâmicos
	Snap tetracycline Test ® (Idexx Laboratories, EUA)	Tetraciclinas

Adaptado de Ferreira et al. (2012) e de Pereira e Scussel (2017).

Dentre as técnicas confirmatórias (Tabela 2) utilizadas podem ser citadas a cromatografia gasosa com captura de elétrons, ionização por chama ou espectrometria de massa (MS); e a cromatografia líquida com detecção ultravioleta, fluorométrica, eletroquímica ou com associações com outras técnicas, como por exemplo, a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas e a cromatografia líquida de alta performance com detecção por arranjo de diodo; além da espectroscopia de absorção de infravermelho de proximidade (WANG, 2010; DASENAKI; THOMAIDIS, 2015; JANK, 2017; KARAGEORGOU et al., 2018; CONCEIÇÃO LUIZ et al., 2018).

Tabela 2 - Algumas técnicas cromatográficas utilizadas para análise confirmatória de resíduos de antimicrobianos em leite

Classe de antimicrobianos	Técnica cromatográfica
Aminoglicosídeos	CLAE-EM/EM com ionização química à pressão atmosférica (APCI) e analisador do tipo quadruplo por tempo de voo.
Anfenicóis	CLAE-DAD
	CLAE-EM
β –lactâmicos	CLAE-EM
	CLAE-DAD
	CLAE-EM/EM com ionização por Eletrospray (ESI) e analisador do tipo triplo quadruplo
Macrolídeos	CLAE-EM

Tetraciclina	CLAE-UV CLAE-DAD CLAE-EM/EM com ionização por Eletrospray (ESI) e analisador do tipo triplo quadruplo
Sulfonamidas	CLAE-RF CLAE-DAD

Adaptado de Ferreira et al. (2012) e de Pereira e Scussel (2017).

CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; DAD: Detector de Arranjo de Diodos; EM: Espectrometria de Massas Simples Quadrúplo; EM/EM: Espectrometria de Massas Sequencial; RF: Detector de Fluorescência; UV: Detector de Absorção na Luz Ultravioleta.

7. MEDIDAS PREVENTIVAS E DE CONTROLE

Sabendo-se que a presença de resíduos de antimicrobianos no leite representa risco à saúde do consumidor, os Médicos Veterinários e os produtores devem estar cientes e tomar as precauções necessárias para evitar esse tipo de contaminação (COSTA, 1996).

Deve ser sempre lido o rótulo dos medicamentos, observando-se informações sobre posologia, data de validade e sobre o registro do fármaco no Ministério da Agricultura. Os animais tratados devem ser identificados, ordenados separadamente e seu leite deve ser adequadamente descartado até o cumprimento do período de carência recomendado pelo fabricante (ver quadro 1), para isso é importante que seja realizado controle das datas de início e término do tratamento, além disso, evitar o uso de antimicrobianos em esquemas de tratamento ou doses não recomendadas na bula, devendo-se buscar sempre a orientação do Médico Veterinário (FONSECA; SANTOS, 2001; PAIVA e BRITO; LANGE, 2005; FEIJÓ, 2008).

Devido a importância da mastite nesse tipo de contaminação, deve-se ser realizado um programa de controle dessa enfermidade, baseando-se em medidas preventivas com o objetivo de reduzir sua ocorrência no rebanho leiteiro e, por consequência, diminuir a utilização de antimicrobianos (FONSECA; SANTOS, 2001).

Além das medidas tomadas nas propriedades, é importante a manutenção e ampliação dos programas governamentais de monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos, pois além de retirar de circulação matérias-primas ou produtos contaminados, fornece dados essenciais para avaliar a exposição humana a estes compostos e o potencial risco à saúde pública (PACHECO-SILVA et al., 2014). Outro ponto relevante são as ações de controle que vem sendo realizadas pelas indústrias de laticínios, hoje em dia os principais responsáveis pela detecção desse tipo de contaminação e que tem utilizado esse critério para

penalizar produtores que enviam leite contendo resíduos de antimicrobianos, gerando prejuízos econômicos para os mesmos (SANTOS, 2000).

Quadro 1 - Período de carência de alguns medicamentos veterinários utilizados em vacas leiteiras

Nome comercial	Princípio ativo	Período de carência
Clamoxyl	Amoxicilina	96 horas
Clavamox LC	Amoxicilina + ácido clavulônico + prednisolona	60 horas
Bovigam VS	Ampicilina sódica + cloxacilina sódica	48 horas
Ampiclox L.C.	Ampicilina sódica + cloxacilina sódica	120 horas
Agropus	Ampicilina + colistina + acetato de dexametasona	Após a 5 ^o ordenha
Vetimast V.L.	Cefalexina + Neomicina + Miconazol + Prednisolona	96 horas
Rilexina 500	Cefalexina + Neomicina	de 6 a 10 dias
Rilexina 200	Cefalexina + Neomicina + Prednisolona	96 horas
Cepravin	Cefalônio	96 horas
Pathozone	Cefaperazone	60 horas
Mastizone	Cefoperazone	87 horas
Bioxell	Cloridrato de ceftiour	carência 0
Spectramast	Cloridrato de ceftiour	72 horas
Oxitrat LA Plus	Cloridrato de oxitetraciclina	168 horas
Anamastit L-200	Cloxacilina	48 horas
Orbenin Extra	Cloxacilina	*
Advocin 180	Danofloxacin	41 horas
Tetradur LA	Diidrato de oxitetraciclina	*
Baytril 10%	Enrofloxacina	4 dias
Kinetomax	Enrofloxacina	5 dias
Iflox 10%	Enrofloxacina	3 dias
Neoflox 5%	Enrofloxacina	3 dias
Quinotril PLUS	Enrofloxacina + Diclofenaco sódico	*
Agromastit	Estreptomicina + Penicilina + Piroxan	96 horas
Flumast	Flumetasona +Espiramicina + Neomicina	96 horas
Nuflor	Florfenicol	120 horas
Flumast	Flumetasona +Espiramicina + Neomicina	96 horas
Gentaflex	Gentamicina	96 horas
Gentocin	Gentamicina	96 horas
Genta F	Gentamicina + Dimetilsulfóxido	5 dias
Mastifin	Gentamicina + Cloridrato de bromexina	96 horas
Neobiotic	Neomicina	36 horas
Norflomax	Norfloxacina	*
Bivatop	Oxitetraciclina	*
Kuramicina	Oxitetraciclina	*
Oxitetraciclina 20%	Oxitetraciclina	*
Reverin PLUS	Oxitetraciclina + Diclofenaco de sódio	*
Talcin MAX	Oxitetraciclina + Piroxicam	*
Teldrin	Oxitetraciclina	*
Terramicina	Oxitetraciclina	*
Terramicina LA	Oxitetraciclina	96 horas
Pencivet	Penicilina Procaína + Benzatina + Estreptomicina	120 horas
Penfort	Penicilina Procaína + Benzatina + Estreptomicina	18 dias
Septipen	Penicilina Procaína + Benzatina + Estreptomicina	120 horas
Pentabiótico	Penicilina Potássica + Diclofenaco de sódio	120 horas
	Penicilina Procaína + Benzatina + Estreptomicina	

Agrovet 5.000.000	Penicilina Procaína + Benzatina + Estreptomicina	72 horas
Agrodel PLUS	Penicilina Procaína + Benzatina + Estreptomicina	72 horas
Tridex	Sulfadiazina + Trimetoprim	72 horas
Rodissulfa	Sulfametazina	120 horas
Tridoxin	Sulfametoxazol + Trimetoprim	72 horas
Sultrin	Sulfametoxazol + Trimetoprim	72 horas
Sulfinjez	Sulfametoxipiridazina	72 horas
Cursonegril	Sulfanilacetamina + vitaminaK	72 horas
Micotil	Tilmicosina	*
Tyladen	Tilosina	96 horas
Tylan 200	Tilosina	72 horas
Bactrosina	Triidratada de amoxicilina	48 horas
Borgal	Trimetoprim + Sulfadoxina	96 horas
Trissulfin	Trimetoprim + Sulfametoxazol	36 horas

Fonte: Adaptado de FONSECA; SANTOS (2001)

*Não administrar em vacas em lactação.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É evidente a importância desse tema para a saúde pública, em especial, a relação entre a presença de resíduos de antimicrobianos no leite, decorrente do uso indiscriminado desses fármacos, e a problemática crescente do surgimento cada vez mais rápido de bactérias resistentes a agentes antimicrobianos. Dessa forma o combate à presença de resíduos de antimicrobianos no leite e outros alimentos deve ser encarado como política de Estado, com ações amplas englobando diferentes esferas e com a devida atenção aos programas de controle e fiscalização, além disso, os produtores devem ser orientados sobre os riscos que estão implicados, bem como das alternativas de prevenção que podem ser realizadas. Nesse contexto a Medicina Veterinária assume importante função na busca por uma pecuária mais sustentável e executada de forma profissional, baseada em estratégias sanitárias preventivas e na utilização adequada e racional dos recursos terapêuticos, preocupada acima de tudo com a saúde e o bem-estar dos consumidores e com a promoção da Saúde Única. Pensado nisso e baseado nas informações abordadas nesse trabalho, foi produzido material educativo (cartilha), que tem como público alvo os produtores rurais e consumidores em geral, sendo divulgado pela Clínica de Bovinos de Garanhuns/UFRPE (ver apêndice).

REFERÊNCIAS

AALAIPOUR, F.; MIRLOHI, M.; JALALI, M.; AZADBAKHT, L. Dietary exposure to tetracycline residues through milk consumption in Iran. **Journal of environmental health Science e engineering**, London, UK, v. 13, n. 80, 2015.

ANDRADE, S. F.; GIUFFRIDA, R. Quimioterápicos antimicrobianos e antibióticos. In **Manual de terapêutica veterinária**. Roca, São Paulo-SP, 2008, ed. 3, cap. 3, p. 26-72.

BAYNES, R. E.; DEDONDER, K.; KISSELL, L.; MZYK, D.; MARMULAK, T.; SMITH, G.; TELL, L.; GEHRING, R.; DAVIS, J.; RIVIERE, J. E. Health concerns and management of select veterinary drug residues. **Food and chemical toxicology**. Amsterdam, NL, v. 88, p. 112-122, 2016.

BORGES, G. T.; SANTANA, A. P.; MESQUITA, A. J.; PORTO MESQUITA, S. Q. P.; SILVA, L. A. F.; NINES, V. Q. Ocorrência de resíduos de antibióticos em leite pasteurizado integral e padronizado produzido e comercializado no estado de Goiás. **Ciência animal brasileira**. Goiânia, GO, BR, v. 1, n. 1, 2000.

BLOG BEBA MAIS LEITE. Disponível em: <<http://www.bebamaisleite.com.br/beneficios>>, acesso em: 25/05/2018 às 18:00.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução normativa N°42** de 22 de dezembro de 1999.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução normativa N° 26** de 10 de julho de 2009.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução normativa N°62** de 29 de dezembro de 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n° 53**, de 2 de outubro de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Plano Nacional para Prevenção eo Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde**. 2017_a.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução normativa N°41** de 23 de outubro de 2017_b.

BRASIL_a. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Site oficial**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/economicas/agricultura-e-pecuaria/21121-primeiros-resultados-2leite.html?=&t=series-historicas>>, acesso em 25/05/18 às 16:45 h.

BRASIL_b Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Site oficial**. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/noticias/valor-da-producao-agropecuaria-de-2017-e-de-r-550-4-bilhoes>>, acesso em 25/05/2018 às 16:53.

BRASIL_c. Conselho Nacional de Segurança Alimentar. **Site oficial**. Disponível em: <<http://www4.planalto.gov.br/consea/acesso-a-informacao/institucional/conceitos>>, acesso em 20/10/2018, às 22:00.

BRASIL_d. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Site oficial**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>, acesso em 10/07/2018, às 20:00h.

BRASIL_e. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Plano Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos antimicrobianos, PAN-BR Agro**. 2018.

BRITO, M. A. V.; LANGE, C. C. Resíduos de antibióticos no leite. **Comunicado técnico 44 EMBRAPA**. Juiz de Fora-MG, 2005.

CERQUEIRA, M. M. O. P.; SOUZA, F. N.; CUNHA, A. F.; PICININ, L. C. A.; LEITE, M. O.; PENNA, C. F. A. M.; SOUZA, M. R.; FONSECA, L. M. Detection of antimicrobial and anthelmintic residues in bulk tank milk from four different mesoregions of Minas Gerais State – Brazil. **Arq. Bras. Med. Vet. zootec**, Belo Horizonte, MG, BR, v. 66, n. 2, p. 621-625, 2014.

CONCEIÇÃO LUIZ, L.; BELL, M. J. V.; ROCHA, R. A.; LEAL, N. L.; ANJOS, V. C. Detection of Veterinary Antimicrobial Residues in Milk through Near-Infrared Absorption Spectroscopy. **Journal of Spectroscopy**. London, UK, 2018.

COSTA, E. O. Resíduos de antibióticos no leite: um risco à saúde do consumidor. **Higiene alimentar**. São Paulo, SP, BR, v. 10, n. 44, 1996.

COSTA, E. O.; RAIÁ, R.; WATANABE, E. T.; GARINO JÚNIOR, F.; COELHO, V. Influência do tratamento intramamário de casos de mastite de bovinos em lactação em relação à presença de resíduos de antibióticos no leite dos quartos sadios não tratados. **Rev. Napgama**. São Paulo, SP, BR, ano III, n. 4, 2000.

COSTA, F.M.; NETTO, A.D.P. Desenvolvimento e aplicação de métodos para a determinação de ivermectina em medicamentos de uso veterinário. **Química Nova**, São Paulo, SP, BR, v. 35, n.3, p. 616-622, 2012.

COSTA, A. B. L.; SOUZA, J. B.; DIAS, L. S. B.; SILVA, L. P.; SPRESSÃO, R. L.; DE PAULA, R. A.; MAIOLINO, S. R.; NICOLAU, W. M. C. Avaliação de resíduos de antibióticos em leite cru produzido na região de Marília-SP. **UNIMAR Ciências**, Marília, SP, BR, v. 26, p. 114-123, 2017.

COUTO GOMES, F. P. **Resíduos de antimicrobianos em leite pasteurizado e o efeito inibidor sobre bactérias lácticas para elaboração de produtos lácteos fermentados**. Dissertação de mestrado. Programa de mestrado profissional em Ciência e Tecnologia do Leite e Derivados, área de concentração: Ciência e Tecnologia do Leite e Derivados. Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, 2017.

CFMV- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **Site oficial**. Sala Imprensa, Notícias. Disponível em: <<http://portal.cfmv.gov.br/noticia/index/id/5840/secao/6>>, Acesso em: 28/11/2018, às 21:00h.

DASENAKI, M. E.; THOMAIDIS, N. Multi-residue determination of 115 veterinary drugs and pharmaceutical residues in milk powder, butter, fish tissue and eggs using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, Amsterdam, NL, v. 880, p. 103-121, 2015.

DAYAN, A. D. Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk to man. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, NL, v. 35, p. 213-226, 1993.

DIMITRIESKA-STOJKOVIC, E.; HAJRULAI-MUSLIU, Z.; STOJANOVSKA-DIMZOSKA, B.; SEKULOVSKI, P.; UZUNOV, R. Screening of veterinary drug residues in milk from Individual farms in Macedonia. **Macedonian Veterinary Review**. Scopje, Macedonia, v. 34, n. 1, p. 5-13, 2011.

ESTEVIÃO NETO, A.; GARINO JÚNIOR, F.; SANTOS, J. C. A.; SILVA, L. C. A.; MATOS, R. A. T. Avaliação de resíduo de antibiótico em amostras de leite de vacas após a terapia de vacas secas. **Arq. Inst. Biol.**, São Paulo, SP, v. 82, p. 1-4, 2015.

EMA. Committee for veterinary medicinal products; **penicillins, summary report; revision 1, 2008**. Disponível em <<http://www.emea.europa.eu>>, acesso em 05/06/2018.

FAO/WHO. **Codex Alimentarius**. Codex texts, maximum residue limits. **Site oficial**. Disponível em: <<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/maximum-residue-limits/en/>>, acesso em, 12/11/2018, às 16:09h.

FEIJÓ, L. D. Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes- PNCRC/Leite. IN: **Anais do 3º Congresso Brasileiro de Qualidade do Leite**. CCS Gráfica e Editora, Recife, PE, 2008.

FERREIRA, R. G.; SPISSO, B. F.; HORA, I. M. C.; MONTEIRO, M. A.; PEREIRA, M. U.; COSTA, R. P.; CARLOS, B. S. Panorama da ocorrência de resíduos de medicamentos veterinários em leite no Brasil. **Segurança Alimentar e Nutricional**. Campinas, SP, BR, v. 19, n. 2, p. 30-49, 2012.

FONSECA, G. P.; CRUZ, A. G.; FARIA, J. A. F.; SILVA, R.; MOURA, M. R. L.; CARVALHO, L. M. J. Antibiotic residues in brazilian UHT milk: a screening study. **Ciência e tecnologia de alimentos**. Campinas, SP, BR, v. 29, n. 2, p. 451-453, 2009.

FONSECA, C. F. L.; SANTOS, M. V. Resíduos de antibióticos e qualidade do leite. In: **Qualidade do leite e controle da mastite**. 2001, ed. 2, cap. 16, p. 169-175.

GÓRNIAC, S. L. Sulfa, quinolonas e outros quimioterápicos anti-infecciosos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017, ed. 6, cap. 35, p. 714-730.

GUIMARÃES, E. O. C. F.; GUIMARÃES, F. F. Uso de antimicrobianos na mastite. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017, ed. 6, cap. 41, p. 807-833.

JANK, L. **Avaliação da incidência de antimicrobianos em produtos de origem animal.** Tese de Doutorado. Programa de pós-graduação em química. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2017.

KARAGEORGOU, E.; CHRISTOFORIDOU, S.; IOANNIDOU, M.; PSOMAS, E.; SAMOURIS, G. Detection of β -Lactams and Chloramphenicol Residues in Raw Milk—Development and Application of an HPLC-DAD Method in Comparison with Microbial Inhibition Assays. **Foods**. Basel, Switzerland, v. 7, n. 82, 2018.

LAGE, A. D. **Avaliação do Charm® Cow Side II Test e Charm□ Blue Yellow II Test para a detecção de resíduos de antimicrobianos em leite.** Dissertação de Mestrado. Tecnologia e inspeção de produtos de origem animal. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2010.

LÁSZLÓ, N.; LÁNYI, K.; LACZAY, P. LC-MS study of the heat degradation of veterinary antibiotics in raw milk after boiling. **Food Chemistry**, Reading, UK 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.041>>, acesso em: 20/09/2018 às 20:05h.

LINDSAY, D. S.; BLAGBURN, B. L. Fármacos antiprotozoários. In: ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária.** Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ, 2003, cap. 49, p.829-850.

MAMANI, M. C. V.; REYES, F. R.; RATH, S. Multiresidue determination of tetracyclines, sulphonamides and chloramphenicol in bovine milk using HPCL-DAD. **Food Chemistry**, Reading, UK, v. 117, p. 545-552, 2009.

MITCHELL, J.; GRIFFITHS, M. W.; McEWEN, S. A.; McNAB, W. B.; YEE, A. J.; Antimicrobial drug residues in milk and meat: causes, concerns, prevalence, regulatios, tests, and test performance. **Journal of food protection**. Des Moines, IA, USA, v. 61, n. 6, p. 742-756, 1998.

MOGHADAM, M. M.; AMIRI, M.; RIABI, H. R. A.; RIABI, H. R. A. Evaluation of Antibiotic Residues in Pasteurized and Raw Milk Distributed in the South of Khorasan-e Razavi Province, Iran. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. Delhi, ID, v. 10, n. 12, 2016.

NOVAES, S. F.; SCHREINER, L. L.; PEREIRA E SILVA, I; FRANCO, R. M. Residues of veterinary drugs in milk in Brazil. **Ciência Rural**. Santa Maria, RS, BR, v. 47, n.8, 2017.

NUNES, E. R. C.; PINHEIRO JÚNIOR, J. W.; MEDEIROS, E. V.; MOREIRA, K. A. Resíduos de antimicrobianos em leite *in natura* na microrregião de Garanhuns, Pernambuco. **Rev. Bras. Med. Vet.** Seropédica, RJ, BR, v. 38, n. 2, p. 157-162, 2016.

OIE-World Organisation for Animal Health. **The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials.** 2016.

OLATOYE, I. O.; DANIEL, O. F.; ISHOLA, S. A. Screening of antibiotics and chemical analysis of penicillin residue in fresh milk and traditional dairy products in Oyo state, Nigeria. **Veterinary World**. Dist. Morbi, India, v. 9, 2016.

- ORWA, J. D.; MATOFARI, J. W.; MULIRO, P. S.; LAMUKA, P. Assessment of sulphonamides and tetracyclines antibiotic residue contaminants in rural and peri urban dairy value chains in Kenya. **International Journal of food contamination**. London, UK, v. 4, n. 5, 2017.
- PACHECO-SILVA, E.; SOUZA, J. R.; CALDAS, E. D. Resíduos de medicamentos veterinários em leite e ovos. **Quim. Nova**. São Paulo, SP, BR, v. 37, n. 1, p. 111-112, 2014.
- PAIVA E BRITO, M. A. V.; LANGE, C. C. **Resíduos de antibióticos no leite**. Comunicado Técnico, n. 44, EMBRAPA Gado de Leite, Juiz de Fora, MG, BR, 2005.
- PASCHOAL, J. A. R.; RATH, S. Validação de métodos cromatográficos para determinação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. **Quim. Nova**. São Paulo, SP, BR, v. 31, n. 5, p. 1190-1198, 2008.
- PAPICH, M. G.; RIVIERE, J. E. Cloranfenicol e derivados, macrolídeos, lincosamidas e antimicrobianos diversos. In: ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ, 2003, ed. 8, cap. 44, p.726-749.
- PEREIRA, R. V. V.; SILER, J. D.; BICALHO, R. C.; WARNICK, L. D. *In vivo* selection of resistant *E. coli* after ingestion of milk with added drug residues. **PloS ONE**. New York, USA, n. 9, v. 12, 2014.
- PEREIRA, M. N.; SCUSSEL, V. M. Resíduos de antimicrobianos em leite bovino: fonte de contaminação, impactos e controle. **Rev. Ciências Agroveterinárias**. Lages, SC, BR, v. 16, n. 2, p. 170-182, 2017.
- PIKKEMAAT, M. G.; RAPALLINI, M. L. B. A.; DIJK, S. O.; ELFERINK, J. W. A. Comparison of three microbial screening methods for antibiotics using routine monitoring samples. **Analytica Chimica acta**, Amsterdam, NL, v. 637, p. 298-304, 2009.
- RAIA JÚNIOR, R. B.; COSTA, E. O.; GARINO JÚNIOR, F.; WATANABE, E. T.; THIERS, F. O.; GROFF, M. R. Estudo da persistência de eliminação de resíduos de antibióticos no leite após tratamento sistêmico e intramamário de mastite. **Rev. Napgama**. São Paulo, SP, BR, ano II, n. 1, 1999.
- RAIA JÚNIOR, R. B. **Fatores fisiológicos, clínicos e farmacológicos, determinantes de resíduos de antimicrobianos no leite, avaliados em protocolos terapêuticos de mastite em bovinos leiteiros**. Tese de doutorado. Programa de pós-graduação em toxicologia e análises toxicológicas. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2006.
- RAMA, A.; LUCATELLO, L.; BENETTI, C.; GALINA, G.; BAJRAKTARI, D. Assessment of antibacterial drug residues in milk for consumption in Kosovo. **Journal of food and drug analysis**. Amsterdam, NL, v. 25, p. 525-532, 2017.
- SANTOS, M. V. **Resíduos de antibióticos no leite: por que evitá-los?** Site Milkpoint. 2000. Disponível em: < <https://www.milkpoint.com.br/colunas/marco-veiga-dos-santos/residuos-de-antibioticos-no-leite-por-que-evitalos-16163n.aspx>>, acesso em 12/11/2018, às 16:47h.

SANTOS, S. M. L. G. **Pesquisa microbiológica e de resíduos antimicrobianos em amostras de leite comercializadas no município de Brejão-PE.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária. Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife, 2012.

SANTOS SILVA, T.; NICOLAU, E. S.; REZENDE, C. S. M.; CARVALHO, D. A.; COSTA, H. T. Resíduos de antimicrobianos no leite produzido em Goiás, Brasil, sob fiscalização do Serviço de Inspeção Federal (SIF). **Veterinária em foco**, Canoas, RS, BR, v. 13, n. 1, 2015.

SERAFINI, M. V.; WEBER, L. D. Avaliação de qualidade físico-química de amostras de leite de Laticínio da microrregião do sudoeste do Paraná. **2º congresso nacional de medicina veterinária, 10ª semana acadêmica de medicina veterinária.** Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, 2018.

SOUSA, F. C.; OLIVEIRA, E. N. A.; SANTOS, D. C.; SILVA, E. F. M. Ocorrência de resíduos de antibióticos em leite pasteurizados comercializados no estado do Ceará-Brasil. **Revista verde de agroecologia e desenvolvimento sustentável**, Pombal, PB, v. 5, n. 4, p. 10-14, 2010.

SOUZA, L. B.; PINHEIRO, C. G. M. E.; NETO, S. A. G.; SILVA, J. B. A. Resíduos de antimicrobianos em leite bovino cru no estado do Rio Grande do Norte. **Cienc. Anim. Bras.**, Goiânia, GO, v. 18, p. 1-6, 2017.

SCHLEMPER, V.; SACHET, A. P. Antibiotic residues in pasteurized and unpasteurized milk marketed in southwest of Paraná, Brazil. **Ciência rural**, Santa Maria, RS, BR, v. 47, n. 12, 2017.

SPINOSA, H. S.; TÁRRAGA, K. M. Considerações gerais sobre os antimicrobianos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017, ed. 6, cap. 33, p. 671-685.

SPINOSA_a, H. S. Antibióticos que interferem na síntese da parede celular: betalactâmicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017, ed. 6, cap. 36, p. 732-745.

SPINOSA_b, H. S. Antibióticos que interferem na síntese de ácidos nucleicos (rifamicinas e novobicina) e antibióticos bactericidas que interferem na síntese proteica (aminoglicosídeos). In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017, ed. 6, cap. 38, p. 755-766.

SPINOSA_c, H. S. Antibióticos bacteriostáticos que interferem na síntese proteica: macrolídeos, lincosamidas, pleuromutilinas, estreptograminas, tetraciclina e anfenicóis. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017, ed. 6, cap. 39, p. 767-783.

SPISSO, B. F.; NÓBREGA, A. W.; MARQUES, M. A. S. Resíduos e contaminantes químicos em alimentos de origem animal no Brasil: histórico, legislação e atuação da vigilância sanitária e demais sistemas regulatórios. **Ciências e saúde coletiva.** Manguinhos, RJ, BR, v. 14, n. 6, p. 2091-2106, 2009.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. Editora Atheneu, São Paulo, 2014, ed. 3, cap. 11 p. 188.

VANDEN, S. L.; RIVIERE, J. E. Penicilinas e antibióticos β -lactâmicos. In: ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ, 2003, ed. 8, cap. 41, p.683-691.

WANG, F. Analysis of antibiotics in milk and its products. In: NOLLET, L. M. L.; TOLDRÁ, F. **Handbook of dairy foods analysis**. CRC PRESS, Boca Raton, USA, 2010, cap. 38, p. 801-819.

WHO-World Health Organization. **Global Action Plano n antimicrobial Resistance**. 2015.

ZOCCAL, R. A força do agro e do leite no Brasil. In: **Balde branco**. 22/08/2017 Disponível em: <<http://www.baldebranco.com.br/forca-agro-e-leite-no-brasil>>, acesso em 15/04/2018 às 18:24 h.

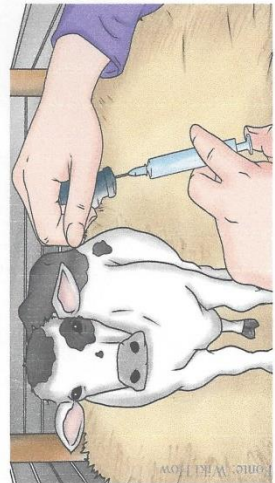
ZOCCAL, R. Leite no copo, no Brasil e no mundo. In: **Balde branco**. 16/05/2017 Disponível em: <<http://www.baldebranco.com.br/leite-no-copo-no-brasil-e-no-mundo>>, acesso em: 25/5/2018 às 17:57 h.

APÊNDICE

Cartilha educativa sobre resíduos de antimicrobianos no leite.

Como evitar a contaminação do leite por resíduos de antimicrobianos?

- Ler e seguir as informações contidas no rótulo e na bula dos medicamentos, principalmente a forma de aplicação, a dosagem e o período de carência.
- Buscar orientação de um Médico Veterinário.
- Identificar os animais que estão sendo tratados e anotar as datas de início e término do tratamento.
- As vacas que estão sendo tratadas devem ser ordenhadas separadamente no final da ordenha.
- Utilizar estratégias de manejo que busquem a prevenção da mastite.
- Quando usar bisnagas para aplicação intra-mamária, descartar o leite de todos os quartos, mesmo se eles não estiverem doentes.
- Antes de realizar tratamento de vaca seca, observar se a data prevista para o parto não ocorrerá antes do final do período de carência e nunca utilizar em animais que estiverem em lactação.



A presença de resíduos de antimicrobianos no leite traz riscos para a saúde dos consumidores e prejuízos para a indústria e para os produtores!

Resíduos de antimicrobianos no leite, risco para a saúde do consumidor !



Organização:



Universidade Federal Rural de Pernambuco
Programa de Residência em Área
Profissional de Saúde
- Sanidade de Ruminantes -



Clínica de Bovinos de Garanhuns/UFRPE
Av. Bom Pastor, S/N
Caixa Postal 152
Bairro Boa Vista, Garanhuns PE
Fone: 87 3761-3233

RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE

O leite é um dos alimentos mais completos e constitui importante fonte de proteínas, vitaminas, gorduras, carboidratos e minerais.

O que são antimicrobianos? Grupo de substâncias utilizadas para inibir ou tornar inativos microrganismos. Quando as vacas são tratadas, esses medicamentos podem passar para o leite.

O que pode levar a presença de resíduos de antimicrobianos no leite?

- Após o tratamento de infecções, como a mastite, se não for seguido o período de carência.
- Adição intencional para conservar o leite.
- Contaminação por produtos utilizados na higienização de equipamentos.
- Erro na identificação dos animais tratados ou nas anotações do tratamento.
- Tratamentos realizados sem orientação do Médico Veterinário.
- Descumprimento das recomendações da bula.
- Descarte do leite apenas do quarto mamário tratado.
- Adiantamento do parto de animais tratados com terapia para vaca seca.

O que é período de carência e qual sua importância?

- É o período em que o leite de vacas que estão sendo tratadas deve ser descartado.
- Durante esse período ocorre eliminação de resíduos no leite em grande quantidade e por isso, esse leite não deve ser consumido por pessoas.
- Esse período pode variar de acordo com o produto utilizado e essa informação deve estar presente na bula de todos os medicamentos usados em animais que produzem alimentos.

Antes do cumprimento do período de carência, é proibido vender o leite de vacas que estejam sendo tratadas com medicamentos que possam ser eliminados pelo leite.

Tratando vaca em lactação?

Descarte o leite de consumo durante o período de carência!

Quais as consequências para a saúde humana?

- Ocorrência de reações alérgicas.
- Alterações da flora intestinal.
- Alterações na produção de células sanguíneas.
- Risco de má-formação fetal quando leite contaminado for consumido por gestantes.
- Surgimento de bactérias resistentes, dificultando o tratamento de infecções. Problema de Saúde Pública!

Quais as consequências para a indústria?

- A presença de resíduos de antimicrobianos no leite prejudica a produção de derivados lácteos, como queijos e iogurtes.
- Se o leite conter nível de resíduos acima do permitido pela legislação é considerado impróprio para o consumo humano, devendo ser descartado.

