

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CÂMPUS OESTE
SEDE: SÃO LUÍS DE MONTES BELOS
PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUÇÃO ANIMAL E FORRAGICULTURA
MESTRADO PROFISSIONAL

ATHAIDE NEWMAN RODRIGUES DA SILVA

RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICO EM LEITE CRU:

ocorrência e principais grupos utilizados

SÃO LUÍS DE MONTES BELOS-GO

2024

ATHAIDE NEWMAN RODRIGUES DA SILVA

RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICO EM LEITE CRU:

ocorrência e principais grupos utilizados

Dissertação apresentada como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Produção Animal e Forragicultura, pela Universidade Estadual de Goiás, Câmpus Oeste - Sede São Luís de Montes Belos, sob orientação da professora Dra. Karyne Oliveira Coelho.

SÃO LUÍS DE MONTES BELOS-GO

2024

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S586r Silva, Athaide Newman Rodrigues da
Resíduos de antibiótico em leite cru: ocorrência e
principais grupos utilizados / Athaide Newman Rodrigues
da Silva; orientador Karyne Oliveira Coelho. -- São
Luís de Montes Belos, 2024.
31 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação
Mestrado Profissional em Produção Animal e
Forragicultura) -- Câmpus Oeste - Sede: São Luís de
Montes Belos, Universidade Estadual de Goiás, 2024.

1. Drogas veterinárias. 2. Monitoramento. 3. Métodos
de triagem. 4. Saúde pública. I. Coelho, Karyne
Oliveira, orient. II. Título.

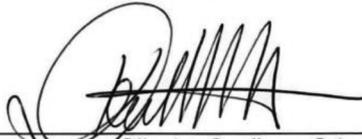
ATHAIDE NEWMAN RODRIGUES DA SILVA

RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICO EM LEITE CRU:

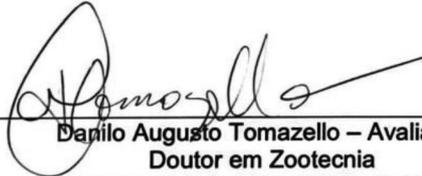
ocorrência e principais grupos utilizados

Dissertação apresentada como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Produção Animal e Forragicultura, pela Universidade Estadual de Goiás, Câmpus Oeste - Sede São Luís de Montes Belos, sob orientação da professora Dra. Karyne Oliveira Coelho.

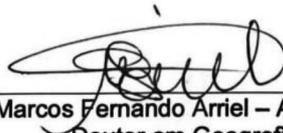
Aprovada em 13, de fevereiro, de 2024, pela Banca Examinadora constituídas pelos professores:



Karyne Oliveira Coelho – Orientadora
Doutora em Ciência Animal
Universidade Estadual de Goiás



Daniilo Augusto Tomazello – Avaliador
Doutor em Zootecnia
Universidade Estadual de Goiás



Marcos Fernando Ariele – Avaliador
Doutor em Geografia
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás

SÃO LUÍS DE MONTES BELOS - GO
2024

Dedico este trabalho a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento do mesmo.

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas da minha família, meus pais, irmãs, filhas e amigos que sempre me motivaram na busca do crescimento pessoal e profissional.

A minha orientadora, Profa. Dra. Karyne Oliveira Coelho e sua equipe, que auxiliaram na condução deste trabalho, com paciência e dedicação, sempre disponível a compartilhar todo o seu vasto conhecimento e suporte.

Ao Grupo Piracanjuba por todo suporte que foi imprescindível durante essa jornada que propiciou o desenvolvimento pessoal, acadêmico e profissional.

A Universidade Estadual de Goiás, especialmente, ao Campos de Oeste: Sede São Luís de Montes Belos, pela oportunidade de fazer o curso de Mestrado Profissional.

Enfim, a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

O leite e os derivados lácteos são componentes da dieta de mais de seis bilhões de pessoas em todo o mundo. Cita-se que vários fatores, podem impactar na qualidade do leite e, conseqüentemente, na de seus derivados. Entre estes fatores destaca-se a ocorrência de resíduo de antibióticos em leite. Desta forma, no primeiro capítulo objetivou-se apresentar uma revisão bibliográfica narrativa acerca da ocorrência de resíduos de antibióticos nas diversas regiões do Brasil, bem como descrever os danos causados à saúde humana e dos prejuízos causados na indústria de produtos lácteos. Observou-se que os resíduos antimicrobianos podem afetar a saúde humana nos aspectos imunopatológicos, reações de hipersensibilidade, toxicológicos, ações carcinogênicas e mutagênicas e microbiológicos, aumento da resistência bacteriana. Na indústria de laticínios a presença de resíduos de antimicrobianos no leite pode gerar efeitos microbiológicos indesejáveis na produção de laticínios pela inibição da flora bacteriana como a interferência das características organolépticas e tecnológicas dos produtos lácteos industrializados, causando consideráveis perdas econômicas. Notou-se que a ocorrência de resíduos de antibióticos em leite e derivados no Brasil, segundo estudos, apresenta-se de maneira variável, com resultados variando de ausente a um significativo número de amostras positivas de 67,8%. Estes dados, se tornam preocupante considerando os danos à saúde pública e à cadeia produtiva. No segundo capítulo, foi produzido um artigo intitulado: resíduos de antibiótico em leite- ocorrência e principais grupos utilizados, que foi proposto com o objetivo de verificar a presença de resíduos de antibióticos em leite e os grupos utilizados por produtores de leite de Municípios do Centro Oeste Goiano. Foram analisadas 439 amostras de leite, utilizando-se o *IDEXX SNAPduo ST Plus*, provenientes de 147 produtores de leite. Realizou-se também um levantamento sobre os antimicrobianos utilizados nas principais patologias do rebanho leiteiro. Das 439 amostras estudadas, 3 (0,68%) mostraram-se positivas a presença de antibióticos. Observou-se que os proprietários não conhecem os antibióticos pelo nome do princípio ativo e sim pelo nome comercial, a prescrição ainda é feita na maioria por vendedores de lojas agropecuárias. Os antimicrobianos beta-lactâmicos, tetraciclina e aminoglicosídeos foram os grupos de destaque. Os compostos identificados devem ser priorizados no monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários em leite da região.

Palavras-chave: drogas veterinárias; monitoramento; métodos de triagem; saúde pública.

ABSTRACT

Milk and dairy products are components of the diet of over six billion people worldwide. It is mentioned that several factors can impact the quality of milk and, consequently, its derivatives. Among these factors, the occurrence of antibiotic residues in milk stands out. Thus, the first chapter aimed to present a narrative literature review about the occurrence of antibiotic residues in various regions of Brazil, as well as to describe the damages caused to human health and the losses caused in the dairy products industry. It was observed that antimicrobial residues can affect human health in immunopathological aspects, hypersensitivity reactions, toxicological, carcinogenic and mutagenic actions, and microbiological, increasing bacterial resistance. In the dairy industry, the presence of antimicrobial residues in milk can generate undesirable microbiological effects in dairy production by inhibiting bacterial flora such as interference with the organoleptic and technological characteristics of industrialized dairy products, causing considerable economic losses. It was noted that the occurrence of antibiotic residues in milk and derivatives in Brazil, according to studies, is variable, with results ranging from absent to a significant number of positive samples of 67.8%. These data become worrying considering the damage to public health and the productive chain. In the second chapter, an article was produced entitled: antibiotic residues in milk - occurrence and main groups used, which was proposed with the objective of verifying the presence of antibiotic residues in milk and the groups used by milk producers from municipalities in the Midwest Goiano. A total of 439 milk samples were analyzed, using the *IDEXX SNAPduo ST Plus*, from 147 milk producers. A survey was also carried out on the antimicrobials used in the main pathologies of the dairy herd. Of the 439 samples studied, 3 (0.68%) were positive for the presence of antibiotics. It was observed that the owners do not know the antibiotics by the name of the active principle but by the commercial name, the prescription is still made mostly by sellers of agricultural stores. Beta-lactam antimicrobials, tetracyclines, and aminoglycosides were the standout groups. The identified compounds should be prioritized in the monitoring of veterinary drug residues in milk in the region.

Key words: Veterinary drugs, monitoring, screening methods, public health.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DrfA	Dose de Referência Aguda
DTHA	Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar
EMA	European Medicines Agency
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura
FDA	Food and Drug Administration
IDA	Ingesta Diária Aceitável
IFA	Insumos Farmacêuticos Ativos
LMR	Limites Máximos de Resíduos
LMT	Limites Máximos Tolerados
MAPA	Ministério da Agricultura e Pecuária
OIE	Organização Mundial de Saúde Animal
PAMVet	Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal
PCRL	Programa de Controle de Resíduos em Leite
PNCR	Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal
RIISPOA	Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO 1 – RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICO EM LEITE: OCORRÊNCIA, DANOS À SAÚDE PÚBLICA E PREJUÍZOS PARA OS LATICÍNIOS	11
1.1	INTRODUÇÃO	11
1.2	DESENVOLVIMENTO.....	12
1.3	REVISÃO DA LITERATURA	12
1.3.1	Antibióticos: definição e origem	12
1.3.2	Presença de antibióticos no leite.....	13
1.3.3	Controle de antibióticos no leite	16
1.3.4	Prejuízos devido a presença de antibióticos no leite.....	17
1.4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
1.5	REFERÊNCIAS	18
2	CAPÍTULO 2 – RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICO EM LEITE: ocorrência e principais grupos utilizados	22
2.1	INTRODUÇÃO	23
2.2	MATERIAL E MÉTODOS	24
2.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
2.4	CONCLUSÃO.....	29
2.5	REFERÊNCIAS	29

1 CAPÍTULO 1

RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICO EM LEITE: OCORRÊNCIA, DANOS À SAÚDE PÚBLICA E PREJUÍZOS PARA OS LATICÍNIOS¹

Athaide Newman Rodrigues da Silva¹ ; Lana Rouse Meneses Belizário¹ ; Raphaela Almeida Chiareli² ; Karyne Oliveira Coelho^{2*} 

*Autor correspondente – Email: karyne.coelho@ueg.br

Resumo: O leite e os derivados lácteos são componentes da dieta de mais de seis bilhões de pessoas em todo o mundo. Cita-se que vários fatores podem impactar na qualidade do leite e, conseqüentemente, na de seus derivados. Entre estes fatores destaca-se a presença de resíduo de antibióticos no leite. Esses resíduos podem afetar a saúde humana nos aspectos imunopatológicos, toxicológicos e microbiológicos, levar às reações de hipersensibilidade, ações carcinogênicas e mutagênicas, e ao aparecimento da resistência bacteriana. Na indústria de laticínios a presença de resíduos de antimicrobianos no leite pode gerar efeitos microbiológicos indesejáveis na produção de laticínios pela inibição da flora bacteriana interferindo nas características sensoriais e tecnológicas dos produtos lácteos industrializados, causando consideráveis perdas econômicas. Segundo estudos, notou-se que a presença de resíduos de antibióticos no leite e derivados no Brasil, apresenta-se de maneira variável, com resultados variando de ausente a um significativo número de amostras positivas, chegando a 67,8% do total. Estes dados se tornam preocupantes considerando os danos à saúde pública e à cadeia produtiva. Objetivou-se apresentar uma revisão bibliográfica narrativa sobre a ocorrência de resíduos de antibióticos nas diversas regiões do Brasil, bem como descrever os danos causados à saúde humana e dos prejuízos causados na indústria de produtos lácteos.

Palavras-chave: antimicrobianos; drogas veterinárias; qualidade do leite; saúde pública

1.1 INTRODUÇÃO

A segurança de alimentos tem recebido cada vez mais atenção da população mundial, sobretudo, em relação aos perigos microbiológicos e químicos presentes nos alimentos. Apesar de os microrganismos patogênicos serem os agentes mais relacionados às doenças de transmissão hídrica e alimentar (DTHA), a presença de resíduos de substâncias químicas também é observada em todo o mundo ⁽¹⁾. Como um dos principais resíduos químicos, os antibióticos têm sido detectados no leite tanto no Brasil quanto em outros países ^(2,3).

A principal fonte de resíduos de antibióticos no leite é o manejo inadequado de medicamentos utilizados no tratamento de enfermidades em animais na pecuária leiteira ⁽⁴⁾. Essas substâncias são eliminadas pelo leite durante o período de carência do medicamento, sendo necessário, nessa fase, o descarte da produção leiteira. Dessa forma, é fundamental conscientizar todos os envolvidos na cadeia produtiva para mitigar a presença de resíduos desses medicamentos no leite ⁽⁵⁾.

Quando o período de carência indicado na bula desses medicamentos é negligenciado, compromete a qualidade do leite que será beneficiado, podendo impactar tanto no processo de fermentação, quanto na elaboração dos produtos, pois inibe a ação dos microrganismos fermentadores ^(6, 7). É capaz também de interferir nas análises laboratoriais utilizadas como rotina nos laticínios, como nos testes de fosfatase, peroxidase e redutase. É importante ressaltar

¹Capítulo de livro elaborado de acordo com as normas do edital do Congresso Brasileiro de Ciência de Alimentos (Normas Anexo 1)

que os resíduos de antibióticos são altamente resistentes aos tratamentos térmicos, incluindo aqueles que utilizam altas ou baixas temperaturas ⁽⁸⁾.

A constante exposição humana a baixas quantidades desses resíduos pode causar alergias, alterações na microbiota intestinal e induzir resistência microbiana, representando um problema de saúde pública. Além de ameaçar a saúde dos consumidores, a presença de resíduos de medicamentos em alimentos compromete as relações comerciais, especialmente no comércio internacional de produtos de origem animal, tanto daqueles comercializados *in natura* quanto os processados ⁽¹⁾.

No Brasil, o Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) e o Ministério da Saúde por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelecem diretrizes para o controle de resíduos de antibióticos em alimentos de origem animal.; sendo que a Instrução Normativa n. 76, prevê a inspeção periódica de resíduos de antibiótico, regulamentando os Limites Máximos de Resíduos (LMR) para cada grupo específico ⁽³⁾.

Diante do exposto, este trabalho foi proposto com o objetivo apresentar uma revisão bibliográfica narrativa acerca da ocorrência de resíduos de antibióticos nas mais diversas regiões do Brasil, bem como descrever os danos causados à saúde humana e os prejuízos causados na indústria laticinista.

1.2 DESENVOLVIMENTO

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa realizada por meio de consulta da literatura brasileira sobre o tema “Resíduos de antibióticos em leite bovino”. Assim, foi realizado uma busca eletrônica de artigos publicados entre os anos de 2004 a 2024, considerando os anos após a publicação da primeira instrução normativa n° 51 de 2002, no Portal de Periódicos da Capes, *Google* acadêmico e *SciELO*. Para a busca dos trabalhos foram utilizados os seguintes termos descritores, combinados ou não: antibiótico e leite. Foram encontrados 35.800 materiais relacionados à pesquisa e foram selecionados 25 trabalhos para compor essa revisão. A seleção dos artigos foi realizada de acordo com as etapas preestabelecidas pelos revisores, sendo elas: 1) artigos que foram publicados nos últimos 20 anos, 2) leitura de títulos e resumos dos artigos e 3) leitura dos artigos completos. A verificação dos artigos para compor a revisão foi realizada por dois pesquisadores entre março e abril de 2024. Além dos trabalhos publicados e avaliados, foram utilizados a consulta e a revisão bibliográfica da legislação vigente no país.

1.3 REVISÃO DA LITERATURA

1.3.1 ANTIBIÓTICOS: DEFINIÇÃO E ORIGEM

A palavra “antibiótico” deriva do termo *antibiosis*, que literalmente significa “contra a vida” (*anti*=contra; *bios*=vida). Os antimicrobianos incluem os compostos naturais (antibióticos), seus derivados e também os compostos sintéticos. Os antimicrobianos são amplamente recomendados para o tratamento ou prevenção de doenças na bovinocultura leiteira ^(3,4).

O uso indiscriminado de agentes antimicrobianos em animais produtores de alimentos, tanto para aumentar a taxa de ganho de peso ou melhorar a eficiência alimentar (utilizados como promotores de crescimento) quanto para tratar e/ou prevenir enfermidades (aplicação terapêutica e profilática, respectivamente) ⁽⁹⁾, principalmente da mastite, muitas vezes sendo feito empiricamente, sem critério e acompanhamento técnico, podem provocar agravos à saúde devido à presença de seus resíduos nos alimentos ^(10,11).

Não se pode ignorar a importância do uso de antibióticos para tratar muitas infecções que seriam mortais em vacas leiteiras e um dos pontos importantes no padrão de qualidade do leite, refere-se justamente à presença de resíduos desses medicamentos.

Os animais são medicados com diversos fármacos, com características e ações distintas, sendo imprescindível que seja respeitado o período de carência determinado na bula de cada medicamento, principalmente para que o leite não seja contaminado e inviabilizado para o beneficiamento conforme descrito por Novaes et al ¹². Tronco ¹³ relatou que a presença de antibióticos no leite irá depender de fatores, a saber: a dose a ser administrada, a natureza do veículo utilizado (seja aquoso ou oleoso), o tipo de antibiótico e os fatores inerentes ao animal a ser tratado.

Jones e Seymour ¹⁴ relacionaram algumas causas para que se constatem resíduos de antimicrobianos no leite:

- a) tratamentos sem critério técnico;
- b) problemas ou falhas na identificação dos animais tratados;
- c) ausência de separação de vacas em tratamento no momento da ordenha;
- d) uso de dosagens múltiplas;
- e) uso de dosagem acima da recomendada;
- f) falhas na observação ou não cumprimento dos períodos de carência dos antimicrobianos administrados;
- g) uso de medicamentos por períodos muito prolongados ou excessivos;
- h) uso de medicamentos com períodos de excreção prolongados;
- i) mistura acidental de leite não contaminado com leite contaminado;
- j) uso de equipamentos de ordenha contaminados.

Portanto, é essencial adotar uma gestão criteriosa e um monitoramento contínuo nas fazendas. Práticas como a identificação e separação corretas dos animais em tratamento, o uso de dosagens adequadas de medicamentos e a manutenção de equipamentos de ordenha livres de contaminação são fundamentais ⁽¹⁵⁾. Também é crucial garantir que os períodos de carência sejam rigorosamente observados. Prevenir a mistura de leite de animais em tratamento com leite saudável e capacitar constantemente os trabalhadores para o manejo correto dos medicamentos são medidas indispensáveis para assegurar a produção de leite seguro e de alta qualidade ^(14,15).

1.3.2 PRESENÇA DE ANTIBIÓTICOS NO LEITE

A avaliação da exposição da população aos resíduos de antibióticos é de vital importância para nortear as ações de controle sanitário visando à proteção do consumidor. Antibióticos são comumente utilizados para tratar mastites e outras infecções em vacas leiteiras e podem ser detectados no leite após sua administração inadequada. Outra fonte, embora menos comum, de antibióticos no leite é a adição voluntária e fraudulenta desses medicamentos com o objetivo de prolongar a vida útil do produto ⁽¹⁵⁾.

No Brasil, vários trabalhos têm sido desenvolvidos com o intuito de determinar a presença de antibiótico no leite cru e beneficiado, assim como apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Resultados de pesquisas desenvolvidas sobre a avaliação de resíduos de antibiótico em leite cru e beneficiado em diferentes regiões do Brasil

Autor e ano	Região	Amostras analisadas	Teste	Resultados
Araújo et al., 2015 ⁽⁵⁾	Não cita	Foram avaliados 235.393 litros de leite cru de laticínios sob Serviço de Inspeção Federal (SIF), no período de fevereiro de 2013 a fevereiro de 2014.	Kit Eclipse 50 e kit BetaStar Combo	A ocorrência de resíduos de antibióticos oscilou com um decorrente aumento, com média de aproximadamente 20 mil litros/mês. Sendo o mínimo encontrado de 2.906 litros e o máximo de 47.577 litros de leite identificados com a presença de antibiótico, acima do limite máximo de resíduo (LMR).
Silva et al., 2014 ⁽²⁾	Centro-Oeste, sendo 70 estabelecimentos do estado de Goiás, 29 do estado do Mato Grosso e 17 do estado do Mato Grosso do Sul.	Entre 2019 e 2021, foram analisadas para a região Centro-Oeste um total de 5963 amostras de leite cru, correspondentes às seguintes classes: 1.107 (19%) 8 analitos de quinolonas/fluoroquinolonas, 369 (6%) analitos de anfenicóis, 1.722 (29%) analitos de beta-lactâmicos, 492 (8%) analitos de tetraciclina, 615 (10%) analitos de macrolídeos, 1353 (23%) analitos de sulfonamidas e 246 (4%) analitos de lincosamidas. Por fim, para a classe dos ionóforos, foram monitorados 59 analitos (1%), sendo 45 no estado de Goiás, 13 no estado de Mato Grosso, enquanto no estado do Mato Grosso do Sul foi monitorado apenas um analito no ano de 2021.	Não cita	No decorrer do triênio, das 5963 amostras monitoradas para a região Centro-Oeste, foram detectadas 13 (0,2%) positivas para a presença de resíduos de antimicrobianos.
De Aguiar et al., 2016 ⁽¹⁶⁾	Alegrete/Rio Grande do Sul	Avaliaram 15 amostras de leite cru provenientes de tanques de refrigeração, de propriedades rurais,	Kit Eclipse 50	Das amostras avaliadas, 4 (26,7%) foram positivas e 11 (73,3%) negativas. Das amostras positivas, 50% foram de tanques individuais e 50% de coletivos, indicando que o uso desse tipo de medicamento

Autor e ano	Região	Amostras analisadas	Teste	Resultados
		no período de agosto a dezembro de 2015.		independe da capacidade produtiva.
Novaes et al., 2017 ⁽¹²⁾	Todas as regiões do Brasil	Foram analisadas 961 amostras de leite cru em diferentes regiões do país, no período de 2009 a 2011, monitorado pelo Programa Oficial de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal.	Não cita	Foram detectadas 1,9% de amostras positivas para Doxiciclina (1,9%) e 1,6% para abamectina (1,6%), destaca-se que estes fármacos embora não se destinem ao uso em animais produtores de leite para consumo humano. Os autores, detectaram 15% de amostras positivas para Norfloxacin (15%), mesmo não havendo limite máximo resíduo limite máximo de resíduo (LMR) estabelecido, portanto, não deveria ter sido encontrado nas amostras. Não foram confirmados resíduos de estreptomicina, cloranfenicol e β -lactâmicos.
Guimarães et al., 2019 ⁽¹⁷⁾	Bela Cruz e Sobral/ Ceará	Analisaram 90 amostras de leite, das quais 30 foram de leite <i>in natura</i> , 30 leites pasteurizados e 30 leites UHT.	Kit Cow Side II Test.	Das 90 amostras estudadas, 63,33% mostraram-se positivas para a presença de antibióticos, onde 70% das amostras de leite <i>in natura</i> , 73,33% das pasteurizadas e 46,67% das amostras de leite UHT apresentaram reação positiva a presença de antibióticos.
Martinotto et al., 2016 ⁽¹⁸⁾	Rondônia	Avaliaram 22.974 amostras de leite, a entre janeiro a dezembro de 2015, em 10 laticínios do estado de Rondônia.	Kit Eclipse 50 e kit Twinsensor	Nove amostras (0,039%) do total analisado continham resíduos de antibióticos.
Mendes et al., 2021 ⁽¹⁹⁾	Mossoró/ Rio Grande do Norte	Foram analisadas 32 amostras de leite do mercado informal.	Kit delvotest SP	Todas as amostras analisadas foram negativas. Os autores mencionaram que a ausência de amostras positivas não permite afirmar que a população está livre do problema, pois sabe-se que este alimento não passa por fiscalização e, dessa forma, pode ser responsável por expor ao risco a saúde das pessoas que o consomem.
Ströher et al., 2022 ⁽²⁰⁾	Região Norte/ Rio Grande do Sul	Foram avaliadas 651 amostras de leite cru, durante o mês de agosto de 2021.	kits da marca Bioeasy	Foi observada a existência de um compartimento de uma rota de leite com a presença de fluoroquinolonas positiva.

Fonte: Adaptado pelos Autores (2024).

A prevalência de resíduos de antibiótico no leite de acordo com o quadro 1 é variável nas diversas pesquisas realizadas no país e os resultados positivos encontrados são provavelmente devido à antibioticoterapia amplamente utilizada, principalmente, no tratamento

das mastites ⁽⁸⁾. Portanto, torna-se fundamental que os produtores e profissionais envolvidos na cadeia produtiva do leite sejam conscientizados sobre a importância dos procedimentos de boas práticas com relação ao manejo da produção, em especial ao uso correto e o respeito ao período de carência dos antimicrobianos na bovinocultura leiteira, assegurando o cumprimento da legislação em vigor e garantindo um alimento seguro à população ⁽³⁾.

1.3.3 CONTROLE DE ANTIBIÓTICOS NO LEITE

Segundo o Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (RIISPOA) é proibida a venda de leite que não esteja de acordo com suas características físico-químicas naturais ou que apresentem resíduos de substâncias estranhas em sua composição, como medicamentos veterinários acima dos limites máximos exigidos. O leite contaminado com resíduos de antibióticos deve ser descartado por estar impróprio para o consumo de acordo com o RIISPOA ⁽²¹⁾.

O procedimento padrão para avaliar a segurança dos alimentos para consumo humano na União Europeia quanto aos contaminantes químicos nos alimentos, é definido pela ingesta diária aceitável (IDA). Seu estabelecimento se dá a partir da determinação do nível no qual não há efeito observável – (NOEL) e a aplicação de um fator de segurança adequado ⁽²²⁾. A IDA pode também ser calculada usando dados farmacológicos ou microbiológicos dos níveis de efeitos não farmacológicos observados.

A identificação do perfil de resíduos de medicamentos e o declínio de sua concentração no animal tratado embasa a definição do limite máximo de resíduo (LMR), o qual serve para proteger o consumidor em relação aos antibióticos. O LMR é fixado tomando como base dados relevantes de toxicologia, incluindo informações farmacocinéticas, tais como a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos, ou seja, o LMR é a concentração máxima (expressa em mg/Kg, µg/Kg, mg/L ou µg/L) permitida legalmente ou reconhecidamente admissível em um alimento ⁽²³⁾.

O Brasil como membro efetivo da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), do *Codex Alimentarius* e signatário da Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), tem participado ativamente das discussões ligadas ao uso de antimicrobianos, incorporando em suas ações várias recomendações quanto a prevenção e controle no uso de antibióticos no leite. Algumas autoridades regulatórias, tais como a Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA), a Agência para Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) e no Brasil, o Ministério da Saúde por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), têm regulamentado níveis aceitáveis de resíduos nos alimentos, ou seja, os LMR.

Portanto, no Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e a ANVISA estabelecem diretrizes para o controle de resíduos de antibióticos em alimentos de origem animal, dentre os quais, a determinação do LMR é um limite de segurança, que pode estar presente no alimento sem que venha a causar prejuízo a integridade orgânica de seres humanos e animais. Além disso, o LMR é o parâmetro principal para validar testes de detecção de resíduos de drogas em alimentos.

Segundo a Instrução Normativa (IN) n.º 51 ⁽²⁴⁾, para cada alimento existe um LMR que, quando for respeitado, não oferece risco à saúde. Há também uma ingestão diária aceitável (IDA) e uma dose de referência aguda (DrfA) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal. No entanto, a IN n.º 89, de 8 de abril de 2021 ⁽²⁵⁾, revogou a IN n.º 51, de 19 de dezembro de 2019, atualizando LMR, IDA e DrfA para IFA de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal. Neste âmbito, a ANVISA, por meio da Instrução Normativa n.º 162 de 2022 estabelece a IDA, a DRfA e LMR para IFA de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal ^(24,26).

A IN n.º 76 e 77 ^(27;28) descrevem que os laticínios devem realizar a análise de detecção de produtos de uso veterinário em toda a matéria-prima, leite cru refrigerado, recebida pela empresa. Devem ser analisados diariamente pelo menos dois grupos de antimicrobianos, e com uma periodicidade pré-estabelecida e autorizada, e a análise dos demais grupos, com periodicidade pré-estabelecida para os demais grupos de antibióticos que existam especificações de triagem analíticas disponíveis para a comercialização.

No Brasil, para verificar o atendimento aos LMR de medicamentos veterinários em alimentos, dois programas nacionais estão em vigor, um no âmbito do MAPA, o Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal (PNCR), onde está inserido o Programa de Controle de Resíduos em Leite (PCRL), que tem como objetivo garantir a produção e a produtividade do leite no território nacional, bem como o aporte de produtos similares importados ⁽²⁹⁾; e outro no âmbito da ANVISA, o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal (PAMVet), que tem por objetivo operacionalizar a competência legal da Agência de controlar e fiscalizar resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. Esse programa complementa as ações já desenvolvidas pelo MAPA pois avalia o produto final ⁽²³⁾. Cita-se ainda que a RDC n.º 487 de 26 de março de 2021 ⁽³⁰⁾ dispõe sobre os limites máximos tolerados (LMT) de contaminantes em alimentos, os princípios gerais para o seu estabelecimento e os métodos de análise para fins de avaliação de conformidade.

Outras ferramentas de controle dos alimentos utilizados no Brasil, são a inspeção e os programas de monitoramento de produtos nos estabelecimentos, atacadistas e varejistas, e na indústria, onde o critério utilizado leva em conta o risco à saúde do consumidor. Estas últimas são ações de Vigilância Sanitária de abrangência nacional, imediatas, voltadas para coibir ou prevenir riscos advindos de produtos ou práticas que possam trazer prejuízos à saúde da população ⁽²³⁾.

1.3.4 PREJUÍZOS DECORRENTES DA PRESENÇA DE ANTIBIÓTICOS NO LEITE

A constante exposição humana a baixas quantidades de resíduos de antibióticos pode causar alergias, alterações da microbiota intestinal e o surgimento de resistência microbiana, sendo considerados um problema de saúde pública ⁽³¹⁾. Além dos diversos efeitos à saúde humana, a presença de resíduos de antibióticos no leite destinado à produção de laticínios, podem causar efeitos tecnológicos negativos ⁽⁴⁾. Os antimicrobianos podem atuar como substâncias inibidoras que retardam ou modificam o desenvolvimento de processos bioquímicos durante a produção e maturação dos produtos lácteos e alterar suas características finais ^(6, 7, 11).

Costa ⁽²⁹⁾ relatou que os tratamentos térmicos utilizados nos laticínios não impedem que resíduos de antimicrobianos cheguem ao mercado consumidor e, dessa forma, seus derivados também estarão contaminados. Portanto, uma vez presente no alimento não tem como eliminar a contaminação. Em função do exposto, é evidente que para o consumo de leite de boa qualidade, é necessário a conscientização de produtores e participação dos mesmos no que se refere ao período de carência ou descarte do leite quando necessário ⁽³²⁾.

A presença de resíduos de antibióticos no leite pode provocar graves problemas de saúde no consumidor, entre os quais: hipersensibilidade, choque anafilático em indivíduos alérgicos, teratogenia, resistência microbiana e desequilíbrio da microbiota intestinal ⁽³³⁾. As reações alérgicas são relacionadas principalmente às penicilinas, mas a estreptomicina, as sulfonamidas e as tetraciclina também podem causar esse tipo de reação. Essas reações se manifestam geralmente como asma brônquica, urticárias, dermatites ou rinites ⁽⁵⁾.

Reações tóxicas relacionadas ao uso de determinados antimicrobianos podem ter potencial carcinogênico, ou seja, a capacidade de induzir o desenvolvimento de tumores em

animais de laboratório. Alguns exemplos de antimicrobianos com esse potencial incluem o cloranfenicol, a sulfametazina e os nitrofuranos. Além disso, o uso desses antimicrobianos pode levar à seleção de bactérias resistentes na flora normal, o que pode resultar na transferência dessa resistência para outras bactérias susceptíveis. Em indivíduos susceptíveis, esses antimicrobianos também podem causar alterações hematológicas ⁽³⁾.

A presença de resíduos de antibióticos no leite é indesejável por ocasionar uma série de problemas no seu processamento, dentre eles, destacam-se os relacionados à perda de eficiência no processo de produção de derivados, como queijos e iogurtes. Ao provocar inibição parcial das bactérias lácticas utilizadas nos processos de fermentação, com conseqüente diminuição do pH, comprometem a qualidade sensorial dos derivados do leite, além de aumentar os riscos de crescimento de coliformes e bactérias patogênicas ^(33;34).

Cabe salientar que, na maioria das vezes, o processo de pasteurização ou processamento não reduz a atividade dos antibióticos, e até mesmo traços de antibióticos (0,1 unidade/ml) podem inibir completamente cepas de bactérias de fermentos lácteos. Tendo em vista tais problemas, principalmente no leite que constitui matéria prima para a fabricação de derivados, a ausência de contaminantes residuais tem sido um dos pontos mais visados pela indústria de laticínios ^(3, 7 e 34).

Segundo a Portaria n.º 392 ^(25; 27 e 28), que define os critérios de destinação do leite e derivados que não atendem aos padrões regulamentares, um leite com resíduos de produtos de uso veterinário e contaminantes acima dos limites previstos em normas complementares, não pode ser utilizado para o seu aproveitamento condicional ou destinação industrial, e somente pode ser utilizado para a elaboração de produtos não comestíveis, exceto para o seu uso na alimentação animal.

1.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se que trabalhos realizados na última década em diferentes regiões no Brasil, detectaram a ocorrência de falhas na administração de antimicrobianos em vacas leiteiras, apresentando amostras acima do LMR, ou seja, consideradas positivas para antibiótico. Cita-se que tal ocorrência relaciona-se a problemas para as indústrias e para a saúde da população, causando prejuízos sociais e econômicos.

Os erros de dosagem e a utilização de antimicrobianos sem respeito ao período de carência, têm gerado resíduos no leite. É evidenciada a importância dos procedimentos de boas práticas com relação ao manejo da produção, em especial à higiene da ordenha e o respeito ao período de carência dos antimicrobianos utilizados na bovinocultura leiteira, assegurando o cumprimento da legislação em vigor e garantindo um alimento seguro à população.

1.5 REFERÊNCIAS

1. Matos GCB. Doenças de transmissão hídrica e alimentar transmitidas por alimentos de origem animal: revisão [trabalho de conclusão de curso]. Belém: Universidade Federal Rural da Amazônia; 2022.
2. Silva DP, Silva A, Melo JDG, Fidelis R, Scheidt GN. Ocorrência de resíduos de antibióticos em leite de células de refrigeração da região Sul do estado do Pará-Brasil. *Rev Bras Prod Agroind.* 2014;16(4):359-368.
3. Silva EO. Análise de dados do PNCRC sobre resíduos de antibióticos em leite da região Centro-Oeste, entre 2019 e 2021 [trabalho de conclusão de curso]. Brasília: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos; 2023.

4. Lobato CLDS, De Los Santos JRG. Resíduos de antibióticos no leite: causas e impactos para a indústria e saúde pública. *Sci Anim Health*. 2019;7(3):232-250.
5. Araujo GB, de Almeida Santos H, Farias CE, Viana DDAF, Vieira ES, Júnior AMF. Detecção de resíduo de antibiótico em leite in natura em laticínio sob inspeção federal. *Scientia Plena*. 2015;11(4).
6. Quintanilla P, Beltrán MC, Molina MP, Escriche I. Enrofloxacin treatment on dairy goats: presence of antibiotic in milk and impact of residue on technological process and characteristics of mature cheese. *Food Control*. 2021;123:107762.
7. Fonseca AS, Moreira NA, Guimarães GM, Acurcio LB. Influência dos resíduos de antibióticos no leite na produção de iogurte. *Cad Cienc Agrar*. 2024;16.
8. Ribeiro LF. Fatores determinantes para a qualidade do leite e derivados. Monte Carmelo: Fucamp, 2021.
9. Tong J, Rao Q, Zhu K, Jiang Z, Ding S. Simultaneous determination of five tetracycline and macrolide antibiotics in feeds using HPCE. *J Sep Sci*. 2009;32(23-24):4254-4260.
10. Silva JG, Alcântara AM, Mota RA. Mastite bovina causada por *Staphylococcus* spp. resistentes à meticilina: revisão de literatura. *Pesq Vet Bras*. 2018;38(2):223-228.
11. Nobre DSM. Percepção dos buiатras sobre o impacto do emprego de antibióticos em bovinos leiteiros no Estado de São Paulo [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2019.
12. Novaes SF, Schreiner LL, Silva IPE, Franco RM. Residues of veterinary drugs in milk in Brazil. *Cienc Rural*. 2017;47(8).
13. Tronco VM. Manual para inspeção da qualidade do leite. 5ed. Santa Maria: Ed da UFSM; 2013.
14. Jones GM, Seymour EH. Cowside antibiotic residue testing. *J Dairy Sci*. 1988;71(6):1691-9..
15. Martin, J. G. P. (2011). Resíduos de antimicrobianos em leite—uma revisão. *Segurança Alimentar e Nutricional*, 2022;18(2), 80-87
16. De Aguiar GS, Santos HA, Silva RC, et al. Avaliação da presença de antibiótico em leite cru refrigerado. *Rev Univap*. 2016;22(40).
17. Guimarães ABM, Martins SC, Silva TDF, et al. Pesquisa de resíduos de antibióticos em leite in natura, pasteurizado e UHT. *Rev PubSaúde*. 2019;2.
18. Martinotto, G. et al. Boletim Técnico da Produção Animal, 16/Universidade Camilo Castelo Branco: avaliação de resíduos de antibióticos no leite no recebimento de matéria-prima em laticínios no Estado de Rondônia. 2016.

19. Mendes CG, Silva JPAA, dos Anjos CFC, Vieira ES. Pesquisa de resíduos de beta-lactâmicos no leite cru comercializado clandestinamente no município de Mossoró, RN, utilizando o Delvotest SP. *Arq Inst Biol.* 2021;75:95-98.
20. Ströher JA, Kamphorst RCM, Padilha RL. Detecção de resíduos de antibiótico no leite cru refrigerado de produtores do norte do Rio Grande do Sul. *Rev Eletron Cient UERGS.* 2022;8(3):247-257.
21. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes PNCRC/Animal. Relação dos planos anuais de amostragem e relatórios dos resultados do PNCRC/Animal 2010-2021. 2022.
22. Andreotti R, Nicodemo MLF. Uso de antimicrobianos na produção de bovinos e desenvolvimento da resistência. Campo Grande, MS: Embrapa Gado de Corte; 2004.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Atividades – PAMVet 2004/2005: Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal - PAMVet – Relatório 2004/2005 - Monitoramento de Resíduos em Leite Exposto ao Consumo (3º e 4º anos de atividades). Brasília: Ministério da Saúde; 2006. p. 46.
25. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 392, de 10 de setembro de 2021. Estabelece os critérios de destinação do leite e derivados que não atendem aos padrões regulamentares, na forma em que se apresentem, incluídos o seu aproveitamento condicional, a destinação industrial, a condenação e a inutilização quando seja tecnicamente viável. *Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 172, p. 4, 10 set. 2021.*
26. Brasil. Portaria nº 50, de 20 de fevereiro de 2006. Aprova os programas de controle de resíduos em carne (bovina, aves, suína e eqüina), leite, mel, ovos e pescado do exercício de 2006. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, 03 mar. 2006. Seção 1, p. 15-25.* Disponível em: <http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=16693>. Acesso em: 20 fev. 2024.
27. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 76, de 26 de novembro de 2018. Regulamentos Técnicos que fixam a identidade e as características de qualidade que devem apresentar o leite cru refrigerado, o leite pasteurizado e o leite pasteurizado tipo A. *Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 230, p. 9, 30 nov. 2018.*
28. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 77, de 26 de novembro de 2018. Estabelece os critérios e procedimentos para a produção, acondicionamento, conservação, transporte, seleção e recepção do leite cru em estabelecimentos registrados no serviço de inspeção oficial. *Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 230, p. 10, 30 nov. 2018.*

29. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 10, de 14 de abril de 2008. Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em Carnes (Bovina, Aves, Suína e Equina), Leite, Mel Ovos e Pescado do exercício de 2008. Diário Oficial da União de 17 de abril de 2008. 2008.
30. Brasil. Resolução RDC. Ministério da Saúde. Resolução nº 487, de 26 de março de 2021. Dispõe sobre os limites máximos tolerados (LMT) de contaminantes em alimentos, os princípios gerais para o seu estabelecimento e os métodos de análise para fins de avaliação de conformidade. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 61, p. 225 26 mar. 2021.
31. Costa RP. Avaliação da estabilidade do antibiótico macrolídeo tilosina em leite submetido a diferentes condições de processamentos térmicos [tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2014.
32. Leira MH, Botelho HA, Barreto BB, Botelho JHV, Pessoa GO. Fatores que alteram a produção e a qualidade do leite: Revisão. Pubvet. 2018;12:172.
33. Leite Júnior N. Resíduos de antimicrobianos no leite e sua importância para a saúde pública [trabalho de conclusão de curso]. Garanhuns: Universidade Federal Rural de Pernambuco; 2018.
34. Andrew SM, Fox LK, Zadoks RN, et al. Factors associated with the risk of antibiotic residues and intramammary pathogen presence in milk from heifers administered prepartum intramammary antibiotic therapy. Vet Microbiol. 2009;134(1-2):150-156.

2 CAPÍTULO 2

RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICO EM LEITE: ocorrência e principais grupos utilizados¹

RESUMO

A exposição humana e o consumo não intencional de antibióticos podem causar efeitos adversos e são associados ao desenvolvimento de bactérias resistentes, alergias ou efeito teratogênico, representando importante preocupação para a saúde pública e uma preocupação para a cadeia láctea pelas perdas econômicas geradas tanto para a indústria, como para as fazendas. Desta forma, objetivou-se verificar a presença de resíduos de antibióticos em leite e os grupos utilizados por produtores de leite de Municípios do Centro Oeste Goiano. Foram analisadas 439 amostras de leite, utilizando-se o IDEXX SNAPduo ST Plus, provenientes de 147 produtores de leite. Realizou-se também um levantamento sobre os antimicrobianos utilizados nas principais patologias do rebanho leiteiro. Das 439 amostras estudadas, 3 (0,68%) mostraram-se positivas a presença de antibióticos. Observou-se que os proprietários não conhecem os antibióticos pelo nome do princípio ativo e sim pelo nome comercial, a prescrição ainda é feita na maioria por vendedores de lojas agropecuárias. Os antimicrobianos beta-lactâmicos, tetraciclina e aminoglicosídeos foram os grupos de destaque. Os compostos identificados devem ser priorizados no monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários em leite da região.

Palavras-chave: Bovinos leiteiros, β - lactâmicos, Medicamentos veterinários, Leite, Saúde pública.

ABSTRACT

Human exposure and unintentional consumption of antibiotics can cause adverse effects and are associated with the development of resistant bacteria, allergies or teratogenic effects, representing an important concern for public health and a concern for the dairy chain due to the economic losses generated for the industry and for the farms. In this way, the objective was to verify the presence of antibiotic residues in milk and the groups used by milk producers in municipalities in the Center West of Goiás. 439 milk samples were analyzed using the IDEXX SNAPduo ST Plus, from 147 dairy farms. A survey was also carried out on the antimicrobials used in the main pathologies of the dairy herd. Of the 439 samples studied, 3 (0.68%) were positive for the presence of antibiotics. It was observed that owners do not know antibiotics by the name of the active ingredient but by their commercial name, the prescription is still mostly made by salespeople in veterinary stores. Beta-lactam antimicrobials, tetracyclines and aminoglycosides were the prominent groups. The identified compounds should be prioritized when monitoring veterinary drug residues in milk in the region.

Keywords: Dairy cattle, β -lactams, Veterinary medicines, Milk, Public health.

RESUMEN

La exposición humana y el consumo involuntario de antibióticos pueden causar efectos adversos y están asociados al desarrollo de bacterias resistentes, alergias o efectos teratogénicos, representando una preocupación importante para la salud pública y una preocupación para la cadena láctea debido a las pérdidas económicas generadas tanto para la industria como para las explotaciones. Por lo tanto, el objetivo fue verificar la presencia de residuos de antibióticos en la leche y los grupos utilizados por los productores de leche en los municipios del centro-oeste de Goiás. Se analizaron 439 muestras de leche de 147 productores lecheros utilizando el IDEXX SNAPduo ST Plus. También se realizó una encuesta sobre los antimicrobianos utilizados en las principales patologías de los rebaños lecheros. De las 439 muestras estudiadas, 3 (0,68%) resultaron positivas a antibióticos. Se observó que los propietarios no conocen los antibióticos por el nombre del principio activo, sino más bien por el nombre comercial, y que la mayoría de las prescripciones siguen siendo realizadas por

vendedores en tiendas agrícolas. Los antimicrobianos betalactámicos, las tetraciclinas y los aminoglucósidos fueron los grupos que destacaron. Los compuestos identificados deberían ser prioritarios a la hora de controlar los residuos de medicamentos veterinarios en la leche en la región.

Palabras clave: Ganado lechero, β -lactámicos, Medicamentos veterinarios, Leche, Salud pública.

2.1 INTRODUÇÃO

O leite e derivados desempenham um papel importante no provimento de nutrientes, proteínas, lipídios, carboidratos, vitaminas e micronutrientes, prebióticos e probióticos, especialmente, entre crianças e idosos (Dos Santos e Polakowski, 2023). Têm um efeito positivo na massa óssea, saúde cardiovascular e na microbiota intestinal das populações, mas, em alguns casos, a presença de contaminantes, designadamente resíduos de antibióticos, pode representar sérios riscos para a saúde pública (Eberle *et al.*, 2023).

Os antibióticos são amplamente utilizados na medicina veterinária na terapia, na profilaxia e metafilaxia; sendo que o seu inadequado uso pode levar à presença de resíduos antimicrobianos no leite (Marques *et al.*, 2023). Os resíduos de antibióticos

no leite, em geral, representam risco à saúde do consumidor e interferem na produção de derivados (Bayou e Haile, 2017). Os resíduos de antibióticos no leite podem afetar seriamente a saúde dos consumidores causando reações alérgicas, o desenvolvimento de estirpes resistentes e teratogênia (Getahun *et al.*, 2023).

O uso prudente de antibióticos na indústria leiteira é, pois, o método apropriado para minimizar a seleção de organismos resistentes mantendo, ao mesmo tempo, a saúde e o bem-estar animal e prevenindo a entrada de organismos patogênicos e de resíduos de antibióticos na cadeia alimentar (Marques *et al.*, 2023; Ratanapob; Saengtienchai e Rukkwamsuk, 2024).

A refrigeração e os processamentos realizados nos laticínios não são capazes de eliminar os possíveis resíduos de antibióticos existentes no leite, adquiridos pela administração de medicamentos veterinários em tratamentos do gado leiteiro (Lima, Soares e Rodrigues, 2019). Além de interferir em análises laboratoriais utilizadas como rotina em laticínios, esses resíduos apresentam riscos à saúde humana, causando um efeito adverso na flora intestinal, podendo prejudicar sua ação gastromucoprotetora, além de propiciar a seleção de populações de bactérias altamente resistentes.

Para detectar a presença de resíduos de medicamentos veterinários no leite e em seus derivados, existem vários testes qualitativos e quantitativos disponíveis no mercado (Araújo *et al.*, 2015). Estes testes podem ser classificados de acordo com seu princípio ou mecanismo de ação em inibição de crescimento bacteriano, imunológicos, enzimáticos e cromatografia líquida de alta eficiência. Em função do exposto, é evidente que para maior segurança no consumo de leite de boa qualidade, é necessário a conscientização de produtores e participação dos mesmos.

O monitoramento frequente de medicamentos, seus derivados metabólicos e o controle de resíduos de agentes antimicrobianos no leite são muito importantes à indústria de produtos lácteos, e, conseqüentemente, ao consumidor, estando este incapacitado de perceber se o leite consumido contém antimicrobianos (Santos e Fonseca, 2019). Cita-se ainda que os processos de pasteurização, fervura e esterilização do leite não eliminam os resíduos destes medicamentos, ocasionando problemas para a indústria e preocupação para a Saúde Pública (Fatemi *et al.*, 2024).

Diante do exposto, objetivou-se conhecer os medicamentos mais frequentemente administrados, grupos de antimicrobianos, em terapêuticas para patologias do rebanho leiteiro e definir a ocorrência.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

Foram coletadas amostras de leite cru refrigerado em 11 municípios do Centro Oeste Goiano de acordo com a classificação regional do Instituto Mauro Borges, com 147 produtores de leite cooperados, totalizando 438 amostras analisadas, em um período de três meses. As amostras foram coletadas dos tanques resfriadores, acondicionadas em frascos esterilizados e imediatamente enviadas para o laboratório, sob condições de refrigeração.

As amostras foram testadas utilizando-se o IDEXX SNAPduo ST Plus, o teste é um ensaio enzimático de ligação a receptores para detecção de resíduos de tetraciclinas e β -lactâmicos em leite. Após a homogeneização das amostras, foram retiradas alíquotas de 5mL de leite seguida da transferência para tubos previamente identificados. A detecção dos resíduos de antibióticos foi realizada em duplicata, conforme manual do fabricante (Idexx, 2024). O kit do teste SNAPduo®ST Plus é composto por um tubo de amostragem contendo a enzima reagente, uma pipeta com graduação de $450\mu\text{l}\pm 50\mu\text{l}$, e um dispositivo SNAP. O ensaio teve início com a transferência da amostra para o tubo contendo a pastilha com enzima reagente. Após a homogeneização do frasco por 15 segundos, o conteúdo foi direcionado ao poço do dispositivo de análise, seguido do seu acionamento para possibilitar a reação enzimática.

Os resultados foram lidos após seis minutos, a partir da comparação da amostra avaliada e o controle positivo, de forma qualitativa, indicando a presença ou ausência dos resíduos. As condições previstas pelo fabricante eram que se o *spot* da amostra estivesse mais claro que a observada no controle, a amostra era considerada positiva, ou se estivesse igual ou mais escuro que o do controle, a amostra era negativa, indicando a ausência dos resíduos testados.

Também foi realizada o levantamento, tendo como instrumento de pesquisa a aplicação de questionário com os responsáveis técnicos e/ou proprietários. Foi elaborada uma ficha técnica, na qual há o questionamento sobre a produção média diária e de quais os antibióticos são utilizados e para quais tipos de enfermidades. Para cada medicamento citado, foram obtidas informações do rótulo e da bula sobre a apresentação e princípio(s) ativo(s). Os medicamentos veterinários identificados foram agrupados em classe farmacológica segundo uso terapêutico e frequência de citações.

Empregou-se a estatística descritiva com a organização e apresentação dos dados por meio de tabela, distribuição de frequências relativas e absolutas para as variáveis qualitativas, gerada no *software Excel®* versão 2013.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas 147 entrevistas realizadas, foram mencionadas 58 marcas comerciais de antibióticos que por repetição foram citadas 316 vezes. Nessas 58 marcas foram identificados seis princípios ativos (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência dos princípios ativos de antimicrobianos pelas fichas técnicas aplicadas em 147 propriedades leiteiras localizados em 11 municípios distribuídos do Oeste-Goiano

Princípios ativos	Total	Abaixo 300 litros de leite /dia	Acima 300 litros de leite/dia
Beta Lactâmicos	139	85	54
Tetraciclina	89	54	35
Aminoglicosídeos	54	34	20
Sulfonamidas	40	26	14
Quinolonas	33	24	9
Macrolídeos	12	4	8

Observou-se que os proprietários não conhecem os antibióticos pelo nome do princípio ativo e sim pelo nome comercial, a prescrição ainda é feita na maioria dos casos por vendedores de lojas agropecuárias, apesar do art. 21 INº 26, de 9 de julho de 2009, indicar que só se pode

efetuar a venda de antimicrobianos de uso veterinários sob prescrição de um Médico Veterinário (Brasil, 2019). Ressalta-se que no Art. 21 da IN 26, a menção que “Os produtos antimicrobianos de uso veterinário só podem ser comercializados ao usuário sob prescrição do Médico Veterinário, devendo a informação "VENDA SOB PRESCRIÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO" constar, em destaque, na sua rotulagem” (Brasil, 2019, p.6). Portanto, destaca-se que o cumprimento efetivo dessa legislação seria um grande aliado na redução de risco de uso inadequado e indiscriminado, erros de dosagem e aplicação incorreta de tempo de carência no uso de antimicrobianos.

No que concerne, o controle de uso de farmacos, em especial, de antibióticos, cita-se como um bom exemplo as medidas de controle e relatórios feitos pela União Europeia através da execução do projeto Europeu de Vigilância do Consumo de Antimicrobianos Veterinários (ESVAC) lançado pela Agência em Setembro de 2009, para desenvolver uma abordagem harmonizada para a coleta de informações e notificações (European Medicines Agency, 2022).

Os antimicrobianos β -lactâmicos, tetraciclina e os aminoglicosídeos foram os grupos de destaque. Sabe-se que os beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, lincosamidas, macrolídeos, polimixinas, quinolonas, sulfas e tetraciclina destacam-se como as principais classes de antibióticos utilizados em rebanhos leiteiros (Messias, 2023). Cita-se que a presença de resíduos de β -lactâmicos em alimentos de origem animal pode também desenvolver resistência a antibióticos, e na indústria de laticínios pode causar efeitos microbiológicos indesejáveis na produção de alimentos derivados do leite (Grunwald e Petz, 2003).

O segundo grupo de antimicrobianos com maior número de citações foi o das tetraciclina (n=89), sendo que a oxitetraciclina foi o princípio ativo mais citado para o tratamento da metrite, retenção de placenta e infecção de casco. Segundo Khune *et al.* (2001), os resíduos de tetraciclina podem promover o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos.

Os aminoglicosídeos foram o terceiro grupo em principais fármacos utilizados no rebanho leiteiro, destacando-se a diidroestreptomicina, gentamicina, estreptomicina e neomicina. Esse fato decorre do grande uso de aminoglicosídeos no tratamento de infecções por bactérias gram-negativas na mastite. Segundo Costa (2002), o leite reduz a atividade dos aminoglicosídeos, particularmente da neomicina. Entretanto, os aminoglicosídeos são incluídos em muitas preparações comerciais, devendo ser mais estudado. Os riscos à saúde humana associada aos aminoglicosídeos estão em casos de hipersensibilidade e perda de audição.

Enquanto as sulfonamidas, quinolonas e macrolídeos foram os menos utilizados, com frequências absolutas de 40; 12 e 33, respectivamente.

Os antibióticos macrolídeos, são um grupo de compostos ativos contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, estão disponíveis para o tratamento de diversas infecções bacterianas agudas e crônicas em animais e também como aditivos alimentares. Os macrolídeos mais comumente usados para fins terapêuticos são: eritromicina, espiramicina e tilosina, sendo estas duas últimas usadas exclusivamente na medicina veterinária. Em geral, os macrolídeos atuam inibindo a síntese proteica por ligação ao ribossomo 50S bacteriano, impedindo assim a tradução de polipeptídeos (Spisso, Nobrega e Marques, 2009).

Destaca-se que estudos acerca das classes de antibióticos mais frequentemente utilizadas pelos produtores de leite são importantes à medida que poderiam auxiliar na sua detecção pelos órgãos fiscalizadores, no intuito de se combater o uso indiscriminado dessas drogas

De um total de 439 amostras analisadas, 3 (0,68%) apresentou resíduos de antimicrobianos. Estes resultados indicaram que a maioria das amostras estavam em conformidade ao preconizado pela legislação (Brasil, 2018a, Brasil, 2018b, Brasil, 2021) que determina a ausência de resíduos de antibióticos na matéria prima, e, conseqüentemente, nos diferentes derivados lácteos.

Contrastando a ocorrência identificada de 0,68% com a de estudos publicados no país, observa-se que são inferiores, aos encontrados por Fernandes *et al.* (2014) que buscaram a detecção de resíduos de antibióticos em amostras de leite pasteurizado comercializadas nas regiões sul e sudoeste da Bahia, a partir do método de triagem Delvotest®SP-NT foi possível detectar 7,54% (19/252) de amostras positivas e 9,52% (24/252) de amostras suspeitas. Por sua vez Martins (2014) ao avaliarem amostras de leite cru obtida de produtores rurais das regiões sul e sudoeste do Brasil, constataram que de 339 amostras analisadas, 1,77% (4/339) apresentaram resíduos de antimicrobianos, sendo 1,17% (4/339) para oxitetraciclina e 0,29% (1/339) de difloxacina e enrofloxacina.

No entanto, considerando os resultados publicados por Silva em (2024), que avaliou o Programa de Controle de Resíduos em Leite (PCRL) entre 2019 e 2021, e analisou os dados da região Centro-Oeste, com um total de 5963 amostras de leite cru, observou a ocorrência de antibióticos correspondentes às seguintes classes: 1.107 (19%) 8 analitos de quinolonas/fluoroquinolonas, 369 (6%) analitos de anfenicóis, 1.722 (29%) analitos de beta-lactâmicos, 492 (8%) analitos de tetraciclina, 615 (10%) analitos de macrolídeos, 1353 (23%) analitos de sulfonamidas e 246 (4%) analitos de lincosamidas. Por fim, para a classe dos ionóforos, foram monitorados 59 analitos (1%), sendo 45 no estado de Goiás, 13 no estado de Mato Grosso, enquanto no estado do Mato Grosso do Sul foi monitorado apenas um analito no

ano de 2021. Ou seja, resultados superiores aos apresentados neste estudo e com a ocorrência de classes diferentes das citadas pelos produtores avaliados.

Cita-se que o kit IDEXX SNAPduo utilizado para avaliação da presença de antibióticos, detecta apenas antibióticos da classe dos betalactâmicos e tetraciclina. Desta forma o teste não se aplica a detecção de resíduos de antibióticos das classes dos aminoglicosídeos, sulfonamidas, quinolonas e macrolídeos, ou seja, teve citação destas classes de antibióticos pelos produtores e caso estivessem utilizando sem o devido respeito ao prazo de carência, teria a ocorrência de amostras de falso negativas para a presença de antibiótico. Portanto, os testes de triagem devem ser realizados considerando tal situação.

Destaca-se que segundo o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Brasil, 2020), que não é permitido o envio de leite a posto de refrigeração ou estabelecimento industrial adequado, quando oriundo de animais que estejam sendo submetidos a tratamento com drogas e medicamentos de uso veterinário em geral, passíveis de eliminação pelo leite, motivo pelo qual devem ser afastados da produção pelo período recomendado pelo fabricante, de forma a assegurar que os resíduos da droga não sejam superiores aos níveis fixados em normas específicas. Desta forma, o controle de resíduos de antibiótico deve ser executado tanto no sistema produtivo bem como na indústria processadora de alimentos, garantindo assim a melhoria na qualidade do leite.

É importante mencionar que quando ocorrem falhas nos processos produtivos nas fazendas, nas boas práticas agropecuárias relacionadas aos processos de uso correto e racional de antimicrobianos, se eleva o risco de ocorrências de descarte de leite nos postos de refrigeração ou estabelecimento industrial. O descarte de leite por resultado positivo por antimicrobianos no processo de avaliação da matéria prima na recepção do leite gera prejuízos financeiros para toda a cadeia, uma vez que o leite deve ser descartado, nessa condição a fazenda não receberá o valor relativo ao leite contaminado e poderá, dependendo da política de comercialização, arcar com custo de todo o leite descartado, por sua vez a empresa perde com a falta de volume e custos envolvidas em todo o processo de descarte.

Segundo trabalho feito na Cooperativa Regional de Produtores de Leite de Serrania Ltda no Sul de Minas Gerais, no ano de 2018 a empresa captou 2.890.963 litros de leite sendo que desse volume a empresa descartou um volume total de 56.844 litros de leite, que correspondeu a 1,97% em relação ao volume de leite recebido nesse ano, o volume de leite descartado ocasionou um prejuízo no valor de R\$ 75.608,87, esse custo foi calculado somente sobre o volume de leite descartado, não contabilizados os valores relativos aos custos de operação de coleta, análises e descarte do leite (Bastos *et al.*, 2019), isso é um custo considerável para

qualquer operação. Desta forma, é importante aprofundar o conhecimento sobre os impactos positivos da adoção das Boas Práticas Agropecuárias pelas fazendas e o controle efetivo na venda de antimicrobianos para as fazendas, sobre a redução das ocorrências de casos positivos de antibióticos no leite.

Foi possível verificar a deficiência no controle de venda de antimicrobianos as fazendas, o baixo nível de conhecimento dos proprietários sobre os antimicrobianos utilizados e a necessidade de revisão do processo de controle de recepção do leite, uma vez que o kit de controle utilizado cobria apenas duas das três principais drogas utilizadas nas fazendas avaliadas. Esse processo de revisão poderia ser aplicado levando em consideração o nível de cobertura das boas práticas agropecuárias adotadas pelas fazendas e ações de pesquisas com kits de maior espectro de cobertura de antimicrobianos.

2.4 CONCLUSÃO

Observou-se que os proprietários não conhecem os antibióticos pelo nome do princípio ativo e sim pelo nome comercial, a prescrição ainda é feita na maioria por vendedores de lojas agropecuárias. Os antimicrobianos beta-lactâmicos, tetraciclina e aminoglicosídeos foram os grupos de destaque. Sendo que ocorreu relato de uso de sulfonamidas, quinolonas e macrolídeos, antibióticos não detectados pelo teste (kit) utilizado na pesquisa. Os compostos identificados ou relatados o uso, pelos proprietários, deve ser priorizado no monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários em leite da região.

2.5 REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Grazielle Barreto et al. Detecção de resíduo de antibiótico em leite in natura em laticínio sob inspeção federal. **Scientia Plena**, v. 11, n. 4, p. 25-31, 2015.

BASTOS, Elaine C et al., Prejuízos causados pelo descarte de leite contaminado com resíduos de antibióticos no sul do estado de Minas Gerais. Disponível em <https://memoriajornada.ifsuldeminas.edu.br/index.php/jcinc1/jcinc1/paper/viewFile/5471/3814> . Acesso em 10 de jun, 2024.

BAYOU K.; HAILE N., Review on antibiotic residues in food of animal origin: economic and public health impacts, **Applied Journal of Hygiene**, v.6, n. 1, 1–8, 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 76, de 26 de novembro de 2018. Regulamentos Técnicos que fixam a identidade e as características de qualidade que devem apresentar o leite cru refrigerado, o leite pasteurizado e o leite pasteurizado tipo A. **Diário Oficial da União**, seção 1, Brasília, DF, n. 230, p. 9, 30 nov. 2018a.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 77, de 26 de novembro de 2018. Estabelece os critérios e procedimentos para a produção, acondicionamento, conservação, transporte, seleção e recepção do leite cru em estabelecimentos registrados no serviço de inspeção oficial. **Diário Oficial da União**, seção 1, Brasília, DF, n. 230, p. 10, 30 nov. 2018b.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009. Regulamento técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário. **Diário Oficial da União**, 2019.

BRASIL. RIISPOA. Decreto nº 10.468, de 18 de agosto de 2020. Altera o Decreto nº 9.013, de 29 de março de 2017, que regulamenta a Lei nº 1.283, de 18 de dezembro de 1950, e a Lei nº 7.889, de 23 de novembro de 1989, que dispõem sobre o regulamento da inspeção industrial e sanitária de produtos de origem animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, 18 de agosto de 2020.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 392, de 10 de setembro de 2021. Estabelece os critérios de destinação do leite e derivados que não atendem aos padrões regulamentares, na forma em que se apresentem, incluídos o seu aproveitamento condicional, a destinação industrial, a condenação e a inutilização quando seja tecnicamente viável. **Diário Oficial da União**, seção 1, Brasília, DF, n. 172, p. 4, 10 set. 2021.

COSTA, E.O. Uso de antimicrobianos na mastite. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2002, p. 442-455.

DE OLIVEIRA LIRA, José Evangelista et al. Caracterização produtiva e sanitária de propriedades familiares produtoras de leite em Itapetim, Pernambuco: Characterization productive and sanitary of family milk producing properties in Itapetim, Pernambuco. **Revista Coopex.**, v. 15, n. 01, p. 4768-4782, 2024.

DE PINHO, Lucimary Leite et al. Uso indiscriminado de antibióticos e o risco de resistência bacteriana: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 1, p. 438-452, 2024.

DOS SANTOS, Ana Paula Garcia Fernandes; POLAKOWSKI, Camila Brandão. **Fisiopatologias e Terapia nutricional**. Editora Intersaberes, 2023.

EBERLE, Igor Lessa, et al.. Rebeca Sakamoto. Benefícios do leite de vaca em indivíduos saudáveis e suas possíveis reações alérgicas. **REVISTA FOCO**, v. 16, n. 12, p. e3869-e3869, 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2022). Antibiotic control bulletin/ 2022. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-annual-report-2022-published>. Acesso em 20 de jun. 2024.

FATEMI, Fatemeh et al. Status of antibiotic residues in milk and dairy products of Iran: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Environmental Health Science and Engineering**, v. 22, n. 1, p. 31-51, 2024.

FERNANDES, S.A.A. et al., Daily ingestion of tetracycline residue present in pasteurized milk: a public health problem. **Environmental Science and Pollution Research**, v.21, n5, p.3427–34, 2014.

GETAHUN, Melaku et al. Evaluation of antibiotics residues in milk and meat using different analytical methods. **International Journal of Analytical Chemistry**, v. 2023, n. 1, p. 4380261, 2023.

G RUNWALD, L., PETZ, M. Food processing effects on residues: penicillins in milk and yoghurt. **Analytica Chimica Acta**, Orlando, v. 483, p. 73-79, 2003.

IDEXS. SNAPduo®ST Plus. Disponível em : <https://www.idexx.com.br/pt-br/milk/dairy-tests/snapduo-st-plus/>. Acesso em 05 de mai. De 2024.

LIMA, A.A.; SOARES, B.P.; RODRIGUES, N.S. Avaliação da atividade bactericida do leite materno e os possíveis efeitos da pasteurização na integridade da lactoferrina. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 8, p. 11484-11505, 2019.

MARQUES, G.R.; CAMPLESI, A.C.; COSTA, M.T. Resistência bacteriana na medicina veterinária e sua relação com a saúde pública. **Veterinaria e zootecnia**, v. 30, p. 1-12, 2023.

MARTINS, M.T. et al., A simple, fast and cheap non-SPE screening method for antibacterial residue analysis in milk and liver using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Talanta**, v.129, n.1, p.374–83, 2014.

MESSIAS, Cassio Toledo et al. Ocorrência de resíduos de antibióticos e antiparasitários no leite para consumo—revisão de literatura. Disponível em <https://downloads.editoracientifica.org/articles/210303481.pdf>. Acesso em 10 de mai. 2024.

NETTO D.P.; LOPES M.O.; OLIVEIRA M.C.S.; NUNES M.P.; MACHINSKI JUNIOR M. BOSQUIROLI S.L. Levantamento dos principais fármacos utilizados no rebanho leiteiro do Estado do Paraná. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, v.27, n.1, p.145-151, 2005.

NOGUEIRA, F.G.P. et al. Uso responsável de antibióticos e remédios caseiros na produção agropecuária: avaliação dos pequenos e médios produtores rurais do Distrito José de Alencar, Iguatu-CE. **Revista Encontros Científicos UniVS**, v. 6, n. 1, p. 34-41, 2024.

RATANAPOB, N.; SAENGTIENCHAI, A.; RUKKWAMSUK, T.K. Attitude, and Practice of Thai Dairy Farmers on the Use of Antibiotics. **Veterinary Medicine International**, v. 2024, n. 1, p. 5553760, 2024.

SANTOS, M. V.; FONSECA, L. F. L. **Controle da mastite e qualidade do leite: desafios e soluções**. São Paulo, 2019.

SILVA, Erick Oliveira da. Análise de dados do PNCRC sobre resíduos de antibióticos em leite da região Centro-Oeste, entre 2019 e 2021. 2024. Disponível em; <https://dspace.uniceplac.edu.br/handle/123456789/2823> . Acesso em 10 de mai. 2024.

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. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.14, n.6, p. 2091-2106. 2009.