

## RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICO EM LEITE: PREVALÊNCIA, DANOS À SAÚDE E PREJUÍZOS NA INDÚSTRIA DE LATICÍNIOS

SILVA, Diego Pereira da<sup>\*</sup>; GELLEN, Luis Fernando Albarello <sup>\*\*</sup>; SILVA, Thamyrys Sodré da <sup>\*\*\*</sup>; COSTA, Jefferson da Luz <sup>\*\*\*\*</sup>; SILVA, André Luís Lopes <sup>\*\*\*\*\*</sup>; SCHEIDT, Gessiel Newton <sup>\*\*\*\*\*</sup>

### Resumo

Entende-se por leite, sem outra especificação, o produto oriundo da ordenha completa e ininterrupta, em condições de higiene, de vacas saudáveis, bem alimentadas e descansadas. 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. Especificamente em relação ao leite, os antimicrobianos podem gerar perdas na industrialização de produtos lácteos, além de interferir em análises laboratoriais utilizadas como rotina em laticínios, testes de fosfatase, peroxidase e redutase. Os resíduos dessas drogas no leite 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. Este trabalho teve como objetivo central realizar uma pesquisa de revisão bibliográfica acerca da prevalência de resíduos de antibióticos nas diversas regiões do Brasil, bem como dos danos causados à saúde humana e dos prejuízos à indústria de produtos lácteos. Palavras-chave: Resistência bacteriana. Antimicrobianos. Legislação.

<sup>\*</sup> Pós-graduado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Tocantins; Rua Padejós, L 7, Chácara 69/72, Zona Rural, Caixa Postal 66; 77402-970, Gurupi, TO; diegouft@outlook.com

<sup>\*\*</sup> Pós-graduando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Tocantins; gellenbiomedico@hotmail.com

<sup>\*\*\*</sup> Graduanda em Tecnologia de Alimentos na Universidade do Estado do Pará; thamytecnologa@hotmail.com

<sup>\*\*\*\*</sup> Doutorando em Processos Biotecnológicos e Biotecnologia na Universidade Federal do Paraná; jeff.biotec@gmail.com

<sup>\*\*\*\*\*</sup> Professor Doutor no departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia pela Universidade Federal do Paraná; clonageinvitro@yahoo.com.br

<sup>\*\*\*\*\*</sup> Professor Doutor no Departamento de Ciências Agrárias e Tecnológicas na Universidade Federal do Tocantins; Rua Padejós, L 7, Chácara 69/72, Zona Rural, Caixa Postal 66; 77402-970, Gurupi, TO; scheidt@uft.edu.br

## ***Antibiotic residues in milk: prevalence, losses in dairying and damage health***

### *Abstract*

*Milk is defined, no other specification, as the product originating from complete uninterrupted milking, in hygienic conditions, healthy cows, well nourished and rested. The cooling and processing performed in dairy products are not able to eliminating possible residues of existing antibiotics in milk, which are acquired by the administration of veterinary medicines in treatments of dairy cattle. Specifically in relation for milk, antimicrobials can generate losses in the processing of dairy products and can also interfere with laboratory tests routinely used in dairy products as tests phosphatase, peroxidase and reductase. The residues of these drugs in milk pose risks to human health, causing an adverse effect on the intestinal flora, and being able to still harm its gastro mucoprotetora action, and also enable the selection highly resistant bacteria. The study aimed to hold a literature review research about the prevalence of antibiotic residues in the most diverensas regions of Brazil, as well as damage to human health and the losses caused in the dairy industry.*

*Keywords: Bacterial resistance. Antimicrobials. Legislation.*

## **1 INTRODUÇÃO**

Entende-se por leite, sem outra especificação, o produto oriundo da ordenha completa e ininterrupta, em condições de higiene, de vacas sadias, bem alimentadas e descansadas. O leite de outros animais deve se denominar segundo a espécie de que proceda (BRASIL, 2002). A sua composição média consiste em 87,4% de água e 12,6% de sólidos totais, sendo 3,9% de gordura, 3,2% de proteína, 4,6% de lactose e 0,90% de minerais e outros sólidos (BRITO; BRITO, 2004). A refrigeração e os processamentos realizados nos laticínios não são capazes de eliminar os possíveis resíduos de antibióticos existentes no leite, adquiridos pela injeção de medicamentos veterinários em tratamentos do gado leiteiro, tornado o leite com antibióticos uma matéria-prima que apresenta prejuízo à indústria e risco à saúde pública (BRITO; DIAS, 1998; SCHENCK; FRIEDMAN, 2000; ROSÁRIO, 2002).

A mastite é a principal doença do gado leiteiro que requer antibioticoterapia, portanto, é uma das principais origens de resíduos de antibióticos no leite. O tratamento clínico da vaca acometida por algum tipo de infecção no canal dos tetos (mastites), no próprio úbere ou em outras localidades é feito, na maioria das vezes, com a aplicação de antibióticos. Pelo fato de o leite ser produzido pela glândula mamária no processo de fluxo sanguíneo, o que pode incorporar resquícios de medicamentos submetidos à vaca leiteira, durante o processo de antibioticoterapia nesses animais deve ser feito com bastante cuidado, pois o leite da vaca em tratamento com esse tipo de fármaco veterinário não pode ser utilizado para fins comerciais e ao consumo durante um período de no mínimo sete dias, em razão de os resíduos de antibióticos estarem presentes em quantidades consideráveis (FONSECA; SANTOS, 2007; BRITO; LARGE 2005).

Nos últimos anos, a ocorrência de resíduos de antibióticos no leite tem sido um dos grandes desafios impostos à indústria de alimentos no mundo, pelo fato de interferirem na industrialização de alguns produtos lácteos, causarem hipersensibilidade em humanos, aumentarem à antibioticoterapia e serem considerados indesejáveis pelos consumidores. A incorporação de antibióticos no leite pode ocorrer acidentalmente ou colocados como adulterantes. Os resíduos dessa droga no leite podem apresentar riscos à saúde humana, causando um efeito adverso na flora intestinal, podendo prejudicar sua ação protetora local, além de fenômenos de resistência de estirpes bacterianas (DENOBILE; NASCIMENTO, 2004; FONSECA; SANTOS, 2007).

Especificamente em relação ao leite, os antimicrobianos podem gerar perdas na industrialização de produtos lácteos, além de interferirem em análises laboratoriais utilizadas como rotina em laticínios, como nos testes de fosfatase, peroxidase e redutase. É importante ressaltar que esses resíduos são altamente resistentes a tratamentos térmicos, tanto a altas quanto a baixas temperaturas (FAGUNDES, 1997).

A Instrução Normativa n. 51 prevê a inspeção periódica de resíduos de antibiótico, regulamentando os Limites Máximos de Resíduos (LMR) para cada grupo específico.

Este trabalho teve como objetivo realizar uma pesquisa de revisão bibliográfica acerca da prevalência de resíduos de antibióticos nas mais diversas regiões do Brasil, bem como dos danos causados à saúde humana e dos prejuízos causados na indústria de produtos lácteos.

## 2 ANTIMICROBIANOS

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 (ROBBERS; SPEEDIE; TYLER, 1997).

Os antibióticos são substâncias químicas produzidas pelo metabolismo de determinadas espécies de bactérias, fungos e actinomicetos. Podem, em soluções diluídas, impedir temporária ou definitivamente as funções vitais de outros micro-organismos, determinando efeitos bacteriostáticos e/ou bactericidas (BRASIL, 1999).

De acordo com Walsh (2003), antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento de fungos ou bactérias que podem causar a morte. Os antibióticos podem ser classificados em bacteriostáticos, quando causam a inibição em bactérias, ou bactericidas, quando promovem a morte da bactéria. Os antimicrobianos são usados para combater os micro-organismos inespecíficos ou específicos. Os antissépticos e os desinfetantes são classificados em inespecíficos, pois atuam sobre micro-organismos patogênicos ou não. Os antimicrobianos de características específicas atuam sobre micro-organismos responsáveis por doenças infecciosas que acometem animais e humanos: os quimioterápicos e antibióticos (SPINOSA, 1996).

### 3 ORIGEM DOS RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS NO LEITE

A presença de resíduos de antibióticos no leite decorre indiretamente em consequência do tratamento veterinário do gado leiteiro pelo fornecimento aos rebanhos de dietas suplementares e diretamente por fraude (GELLI; JAKABI; SOUZA, 1984).

O *Codex Alimentarius* descreve resíduo de medicamentos veterinários sendo a fração da droga administrada, seus metabólitos, produtos de conversão ou reação e impurezas que permanecem no alimento originário de animais tratados.

Para Mitchell et al. (1998), os antibióticos mais comumente utilizados em animais produtores de alimentos podem ser divididos em cinco principais grupos, de acordo com o seu modo de ação: betalactâmicos (por exemplo, penicilinas e cefalosporinas); tetraciclina (oxitetraciclina, tetraciclina e clortetraciclina); aminoglicosídeos (estreptomicina, neomicina e gentamicina); macrolídeos (eritromicina) e sulfonamidas (sulfametazina).

Penicilinas e cefalosporinas são polipeptídeos que apresentam um anel betalactâmico. As penicilinas derivam do ácido 6-amino-penicilinâmico e as cefalosporinas do ácido 7-amino-cefalosporinâmico. Ambos atuam impedindo a formação da parede celular, interferindo na síntese de peptídeoglicano do micro-organismo em fase de crescimento logarítmico, sendo, portanto, bactericida. Estes agem inibindo a transpeptidase, enzima que participa da última etapa da síntese da parede celular (SPINOSA, 2002; PRESCOTT, 2006).

A contaminação do leite de consumo por antimicrobianos se origina do tratamento de vacas em lactação, quando o animal apresenta mastite, metrite ou qualquer outra doença infecciosa (REBHUM, 2000).

A maioria das infecções no gado leiteiro tem origem bacteriana, predominando o *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus agalactiae*. A mastite é a inflamação do canal dos tetos, sendo uma das principais doenças do gado leiteiro e a mais complexa e dispendiosa da indústria leiteira, significando um risco potencial à saúde pública, já que promove a eliminação de patógenos causadores de zoonoses e toxinas produzidas pelos micro-organismos contidos no leite (COSTA, 2005; PELCZAR; CHAN; KRIEG, 1996).

Os antibióticos podem ser submetidos aos animais de diversas formas: oral (no alimento ou na água), intravenosa, subcutânea, topicamente sobre a pele e também por infusão intramamária ou intrauterina (MITCHELL et al., 1998).

Tabela 1 – Persistência de eliminação (em horas) de medicamentos pelo leite de acordo com a via de administração utilizada

| Via de administração | Persistência média (horas) |
|----------------------|----------------------------|
| Oral                 | 86                         |
| Intramuscular        | 72 a 96                    |
| Intravenosa          | 44                         |
| Intrauterina         | 31                         |
| Intramamária         | 48 a 144                   |

Fonte: Costa (1996).

Existem outras condições que podem determinar a presença de resíduos no leite: são a higienização de equipamentos e dos utensílios da indústria e a adição intencional de drogas para encobrir a deficiência na qualidade higiênica do leite, visando aumentar seu tempo de vida útil (BORGES; SANTANA; MESQUITA, 2000).

No Brasil, o uso de antimicrobianos é indiscriminado, não existindo um controle eficaz na comercialização desses produtos utilizados no tratamento de animais (HOTTA, 2003).

Meek et al. (1986), em um estudo, analisaram 110 propriedades leiteiras em Ontário, no Canadá, e observaram que no período de um ano foram utilizadas aproximadamente 3,85 doses de antibiótico por animal, no tratamento de mastite.

Jones e Seymour (1988) relacionam algumas causas para que se constatem resíduos de antimicrobianos no leite:

- a) tratamentos aleatórios;
- 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.

A persistência dos resíduos de antibióticos no leite depende de uma série de variáveis, entre elas se destacam as mais importantes, como quantidade da produção de leite no momento do tratamento, tipo e quantidade do antibiótico usado, via de administração e estado de saúde do animal.

#### **4 CONSEQUÊNCIAS PREJUDICIAIS À SAÚDE PÚBLICA**

Para Brito (2004), os resíduos de antimicrobianos se caracterizam como um perigo à saúde pública, pois favorecem o desenvolvimento de micro-organismos resistentes no ser humano. Alguns antimicrobianos possuem potencial carcinogênico, podendo desenvolver tumores em animais de laboratório (como a sulfametazina e os nitrofuranos) (BRITO, 2006).

Costa (1996) ainda ressalta que o fator idade é extremamente relevante em relação a algumas das reações adversas aos antimicrobianos; portanto, a presença desses resíduos no leite, consumido principalmente na infância, assume particular importância.

Segundo Souza (1998), o desenvolvimento das resistências de certas bactérias patogênicas é mais rápido do que a capacidade da indústria para produzir novas drogas.

O fenômeno ocasionado pela formação de bactérias resistentes, frequente em hospitais e em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) humanos, dificulta a obtenção do resultado desejado em tratamentos de doenças infecciosas, o que exige a busca de novos princípios ativos, muitas vezes de alto custo (PANNUTI; GRINBAUM, 1995).

O aumento de resistência de micro-organismos aos antimicrobianos tem sido considerado um problema global, sendo a resistência múltipla a drogas observada em muitas linhagens de bactérias, incluindo espécies de *Salmonella* e *Enterococcus*. A microbiota intestinal de animais, que têm sido expostos aos agentes antimicrobianos, pode servir como um reservatório de bactérias resistentes a estes micro-organismos que, por sua vez, podem estar presentes em alimentos de origem animal (CERQUEIRA, 2003).

Cerças de *S. aureus* isoladas do leite de vacas com mastite em diferentes partes do mundo, como Espanha, Inglaterra, Índia e Brasil mostraram-se resistentes à penicilina em diferentes porcentagens (ARAÚJO, 1998; LOPES et al., 1998).

Para Corrêa et al. (2003), a utilização indiscriminada dos antibióticos pode levar, até mesmo, a um desequilíbrio na simbiose que existe entre os microrganismos da microbiota entérica de animais e humanos.

Segundo Costa (1996), outro risco a ser considerado é o consumo de leite com altos níveis de resíduos de antimicrobianos por gestantes, considerando que alguns antimicrobianos possuem potencial teratogênico. Para o autor, o consumo de leite com antimicrobianos pode provocar reações alérgicas, como choque anafilático em indivíduos sensíveis.

## 5 PREJUÍZOS NO BENEFICIAMENTO INDUSTRIAL

Considera-se indesejável a presença de resíduos de antimicrobianos quanto aos aspectos de produção, em razão de sua interferência no crescimento dos cultivos iniciadores durante a elaboração de queijos e leites fermentados (VARNAM; SUTHERLAND, 1994).

Schenck e Friedman (2000), que avaliaram a manutenção da atividade da ampicilina no leite cru frente às baixas temperaturas, constataram que após estocagem durante seis dias à temperatura de 4 °C não houve perda da concentração inicial de 20 partes por bilhão (ppb) de ampicilina colocada no leite. Em um outro trabalho semelhante, Erskine et al. (1995) observaram a manutenção da atividade do ceftifour inoculado no leite, submetido à estocagem em uma temperatura de -20 °C, durante três semanas. De acordo com esses dois trabalhos, pode-se afirmar que as baixas temperaturas não são suficientes para inativar os resíduos de antimicrobianos.

Os danos causados por resíduos de antibióticos nas indústrias poderão vir a ocasionar falhas no caráter tecnológico à produção de determinados tipos de alimentos, causando transtornos na fermentação de bebidas lácteas, iogurtes, queijos, entre outros problemas (MARTINS; VAZ, 2000).



Segundo Brito e Dias (1998), a pasteurização e a ultrapasteurização – *Ultra High Temperature* (UHT), não inativam os antimicrobianos, supostamente presentes no leite. Davison e Branen (1993), relataram sendo os antimicrobianos estáveis ao processo de cocção (por 20 minutos), fervura (por 10 minutos) ou fritura (por 10 minutos), mantendo-se nessas condições de atividade detectáveis antes desses procedimentos. De fato, o ponto de fusão da maioria dos antimicrobianos utilizados é superior à temperatura de 210 °C.

É considerada indesejável a presença de resíduos de antimicrobianos em relação aos aspectos de produção, em decorrência da sua interferência no crescimento dos cultivos iniciadores durante a elaboração de queijos e leites fermentados, podendo resultar em coagulação inadequada do leite e maturação inadequada de queijos durante sua produção (BRADY; KATZ, 1988). Nestes, provoca má dessoragem da coalhada, fermentação indesejada com produção de gás e má maturação, além de sabor anormal e textura alterada, tornando o produto friável. Na manteiga, inibem a fermentação láctea parcial ou total, induzindo uma menor produção de diacetil, responsável pelo aroma característico do produto (FAGUNDES, 2003).

Segundo Gigante (2004), a presença de antibióticos no leite, mesmo em pequenas quantidades, pode gerar perdas na produção de derivados lácteos, causando prejuízos econômicos.

## 6 CONTROLE DE RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS NO LEITE

Os órgãos responsáveis pela fiscalização, inspeção e segurança alimentar são Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Ministério da Saúde e Ministério do Meio Ambiente. Quando detectadas infecções, os antibióticos são utilizados nas fazendas em larga escala, de maneira indiscriminada. Dessa forma, há a necessidade da difusão de boas práticas veterinárias e agrícolas para a redução dos níveis dessas substâncias no leite (FONSECA; SANTOS, 2007).

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 (BRITO, 2006).

O período de eliminação da substância administrada deve ser respeitado para prevenir resíduos de drogas e aditivos nos alimentos provenientes dos animais tratados, que durante este período não devem ser utilizados para o consumo humano. Período de carência de um antimicrobiano é o prazo de eliminação deste no leite, após a última aplicação (BRITO, 2006).

Para o controle efetivo de resíduos de antibióticos no leite é irrefutável a tomada de medidas conjuntas nos princípios da obtenção do leite, haja vista que uma série de medidas preventivas irão dificultar ou mesmo sanar a contaminação por medicamentos no leite. A principal causa de ocorrência de drogas no leite, como antimicrobianos, é o tratamento de infecções apresentadas na matriz leiteira, principalmente a mastite, que pode ser prevenida com a limpeza dos tetos (água e

sabão), a aplicação de sanitizantes anteriormente e posteriormente à ordenha e a alimentação do animal depois da ordenha (fará com que a vaca não deite e os tetos que ainda estão com os canais abertos não entrem em contato com o chão, favorecendo a contaminação), ou seja, um manejo correto da matriz dificultará o aparecimento de mastites, evitando o tratamento de possíveis infecções com antimicrobianos (FONSECA; SANTOS, 2007; COSTA, 2005).

Segundo o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BRASIL, 2002), 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.

Reforçando o argumento de Palermo Neto (2001), é mais conveniente descartar a produção de um animal por mais tempo do que perder a produção de todos e a credibilidade com o mercado e colocar em risco a saúde do consumidor.

## 7 LEGISLAÇÃO

Desde a década de 1950, a Organização Mundial da Saúde (OMS) mostra sua preocupação com substâncias químicas contidas nos alimentos. Nos dias atuais, diversas organizações internacionais estão envolvidas no desenvolvimento de mecanismos de controle das substâncias químicas (antibióticos, hormônios, pesticidas e parasiticidas) usadas na produção animal. Estes mecanismos incluem o controle da distribuição e o uso em animais, a determinação de níveis seguros de resíduos nos alimentos de origem animal e as tecnologias de detecção de resíduos (MITCHELL et al., 1998; BRITO, 2005).

Para garantir a segurança do consumidor foram criados os LMRs, limite de tolerância ou limite de segurança, determinados a partir de apurados estudos toxicológicos, de curto e médio prazo, realizados em animais de laboratórios, micro-organismos e genomas celulares. Após a conclusão destes estudos, são recomendados os LMRs dos diferentes compostos aprovados à consideração dos países membros do *Codex Alimentarius* – Programa das Nações Unidas Sobre Harmonização de Normas Alimentares, gerenciado pela FAO/WHO (BRASIL, 1999).

A Tabela 2 mostra os Limites Máximos de Resíduos (LMRs) estabelecidos pelo *Codex Alimentarius* e adotados como base em alguns países, inclusive o Brasil:



Tabela 2 – LMRs estabelecidos pelo *Codex Alimentarius* e praticados no Brasil, Canadá, União Europeia (UE) e Estados Unidos da América (EUA) (continua)

| Princípio ativo           | LMR ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) |       |        |     |     |
|---------------------------|---------------------------------|-------|--------|-----|-----|
|                           | Brasil                          | Codex | Canadá | UE  | EUA |
| Amoxicilina               | 4                               | -     | -      | 4   | 4   |
| Ampicilina                | 4                               | -     | 10     | 4   | 10  |
| Oxacilina                 | -                               | -     | -      | 30  | -   |
| Ceftiofur                 | 100                             | 100   | 100    | 100 | 50  |
| Cefquinone                | -                               | -     | -      | 20  | -   |
| Cefapirina                | -                               | -     | 20     | 60  | 20  |
| Cloxacilina               | -                               | -     | 30     | 30  | 10  |
| Cloranfenicol             | 0                               | 0     | 0      | 0   | 0   |
| Dicloxacilina             | -                               | -     | -      | 30  | -   |
| Penetamato                | -                               | -     | -      | 4   | -   |
| Etracilina                | 100                             | 100   | -      | 100 | 80  |
| Dihidroestreptomicina     | 200                             | 200   | 125    | 200 | 125 |
| Eritromicina              | 40                              | -     | 50     | 40  | 50  |
| Espectinomicina           | -                               | 200   | -      | 200 | 30  |
| Estreptomicina            | 200                             | 200   | 125    | 200 | 125 |
| Gentamicina               | -                               | 200   | -      | 100 | 30  |
| Neomicina                 | 500                             | 500   | 250    | 500 | 150 |
| Novabiocina               | -                               | -     | 125    | 50  | 100 |
| Tetraciclina              | 100                             | -     | -      | 100 | -   |
| Clortetraciclina          | 100                             | 100   | -      | 100 | 30  |
| Oxitetraciclina           | 100                             | 100   | 150    | 100 | 30  |
| Penicilina G              | 4                               | -     | 6      | 4   | 5   |
| Benzilpenicilina procaína | 4                               | -     | -      | 4   | -   |
| Sulfonamida               | -                               | -     | -      | 100 | -   |
| Sulfadimidina             | -                               | 25    | -      | -   | 10  |
| Sulfadimetoxina           | 100                             | -     | 10     | 100 | 10  |
| Sulfadoxina               | -                               | -     | 10     | 100 | -   |
| Sulfamerazina             | -                               | -     | -      | -   | 10  |
| Sulfadiazina              | -                               | -     | -      | -   | 10  |
| Sulfametazina             | 100                             | -     | 10     | 100 | 10  |
| Sulfatiazol               | 100                             | -     | -      | -   | 10  |

| Princípio ativo | LMR ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) |       |        |     |     |
|-----------------|---------------------------------|-------|--------|-----|-----|
|                 | Brasil                          | Codex | Canadá | UE  | EUA |
| Trimetropin     | -                               | -     | -      | 50  | -   |
| Tylosina        | -                               | -     | -      | 50  | 50  |
| Espiramicina    | 200                             | -     | -      | 200 | -   |

Fonte: Brasil (2001), Brasil (2003) e Mitchell et al. (1998).

No Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento lançou em 1999 o Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal (PNCR), em que está inserido o Programa de Controle de Resíduos em Leite (PCRL) (BRASIL, 1999).

A Tabela 2 mostra os Limites Máximos de Resíduos (LMR) estabelecidos pelo Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produto de Origem Animal (PNCR) e seus métodos analíticos:

O LMR é definido como a concentração máxima de resíduo no alimento legalmente aceito, sendo expresso em ppb ou partes por milhão (ppm). O cálculo do LMR é baseado na dose diária de ingestão da droga aceitável à IDA, dose diária que se ingerida durante toda a vida do indivíduo não apresenta riscos apreciáveis à saúde da pessoa que ingere, com base nos conhecimentos disponíveis até o momento (CODEX, 1996).

Segundo o proposto no Regulamento Técnico de Produção, Identidade e Qualidade do Leite tipo C (BRASIL, 2002), no que se refere aos procedimentos específicos para o controle de qualidade da matéria-prima no estabelecimento beneficiador, deve ser realizada a colheita de amostra, por produtor, no mínimo uma vez por mês, para a análise completa, que incluirá a pesquisa de resíduos de antimicrobianos, cujos métodos analíticos empregados devem apresentar sensibilidade para os LMRs, adotados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

O Ministério da Agricultura criou o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC), um Programa federal de inspeção e fiscalização de alimentos, baseado em análise de risco, que visa verificar a presença de resíduos de substâncias químicas potencialmente nocivas à saúde do consumidor, como resíduos de medicamentos veterinários, de agrotóxicos ou afins, de contaminantes ambientais e de contaminantes inorgânicos. O PNCRC tem três principais objetivos. O primeiro é verificar e avaliar as Boas Práticas Agropecuárias (BPAs), as Boas Práticas de Fabricação (BPFs) e os autocontroles ao longo das etapas das cadeias agroalimentares. O segundo objetivo é verificar os fatores de qualidade e de segurança higiênico-sanitária dos produtos de origem animal e vegetal, seus subprodutos e derivados de valor econômico importados. O terceiro objetivo do PNCRC é fornecer garantia de um sistema que promova a segurança e a inocuidade dos alimentos disponibilizados aos consumidores e que seja equivalente aos requisitos sanitários internacionais estabelecidos pelo Mercosul, Codex, Organização Mundial do Comércio (OMC) e órgãos auxiliares (BRASIL, 2012).

Kangethe et al. (2005) testaram 854 amostras de leite cru e 110 amostras de leite pasteurizado colhidos de diferentes locais, entre 1999 e 2000. Utilizaram testes de triagem específicos para

betalacâmicos e tetraciclina e verificaram que as amostras de áreas rurais apresentaram uma proporção muito maior de resíduos do que as amostras colhidas em áreas urbanas, provavelmente pela diluição resultante da mistura do leite nos laticínios. Essa constatação sugere que a detecção de antimicrobianos é mais frequente em amostras provenientes da mistura do leite de poucos animais, quando comparada à mistura de grandes volumes. Esse fato reforça a necessidade da realização de testes para a pesquisa de antimicrobianos previamente à mistura do leite de diferentes tanques, ao posterior transporte em caminhões-tanques.

A pesquisa de Barreira et al. (2005) em resíduos de antibióticos em amostras de leite da Cooperativa Regional Agropecuária de Macuco, RJ, que observou em 7,54% amostra positiva, assim como Lopes, Gandara e Critianini (1998), utilizaram Delvotest P para a avaliação de 178 amostras de leite pasteurizado, comercializado na cidade de Campinas, SP; 7,9% delas apresentaram resíduos de antibióticos.

Em outro trabalho realizado por Macedo e Freitas (2009), que realizaram uma pesquisa de resíduos de antibióticos em 103 pontos de propriedades leiteiras, usinas de beneficiamento e venda no varejo no Estado do Pará utilizando teste de inibição microbiana, foi possível detectar no total 11 amostras positivas (10,68%). Entre elas, duas eram de propriedades leiteiras de Conceição do Araguaia, uma de usina de beneficiamento localizada em Tucuruí e oito de venda a varejo nos municípios de Santarém (seis) e Castanhal (duas).

Para Booth (1992), as drogas administradas nos animais ou impostas por meio da ração não representam essencialmente um problema ou risco para a produção de leite, desde que utilizadas corretamente e respeitados os períodos de carência de cada fármaco para que seja feita a ordenha.

Ibach et al. (1998) mostraram em um estudo que os produtores não respeitam o período de espera entre a utilização de antibióticos e a ordenha para fins de consumo humano, constatando que parte dos antibióticos administrados e não metabolizados são excretados no leite e resíduos de oxacilina foram detectados em leite após 28 dias de utilização. Dessa forma, a população que tem por hábito o consumo desse produto frequentemente, na forma primária ou em subprodutos, está constantemente ingerindo resíduos de antibióticos.

Estudo realizado por Tetzner et al. (2005), na região do Triângulo Mineiro, MG em propriedades rurais produtoras de leite, diverge do valor apresentado na presente pesquisa e da maioria dos trabalhos realizados; do total de amostras analisadas 33,3% foram positivas.

De mesmo modo, Lopes, Carraro e Veiga (2002) realizaram uma pesquisa em 80 propriedades leiteiras na região de Curitiba, no Paraná, e detectaram a prevalência expressiva de resíduos de antimicrobianos em 75% das amostras de leite das fazendas pesquisadas. Com as análises, foram aplicados os questionários aos produtores, que mostraram a penicilina associada como o antimicrobiano mais utilizado (24,7%), seguida de aminoglicosídeo associado, oxitetraciclina e pirlimicina.

No Brasil, de modo geral, não existem estatísticas a respeito da quantidade de antibióticos comercializada para a produção animal. No entanto, Netto et al. (2005), em um trabalho realizado no levantamento dos principais fármacos utilizados no rebanho leiteiro do Estado do Paraná apontaram a penicilina como o antibiótico mais utilizado pelos produtores.

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.

Nero et al. (2007) analisaram 210 amostras de leite cru coletadas em propriedades leiteiras de quatro regiões do Brasil, correspondentes aos municípios de Botucatu, SP, Viçosa, MG, Pelotas, RS e Londrina, PR, onde foram constatadas 24 amostras positivas (11,43%) utilizando o método de inibição microbiana pelo kit *Charm Test™*.

A constatação de resíduos antimicrobianos no leite se torna um fato preocupante em razão de este estar inserido na dieta do brasileiro como um alimento consumido diariamente e os resíduos acarretarem problemas de saúde na população; entretanto, a contaminação do leite se caracteriza não apenas como um agravante a uma série de perigos relacionados à saúde do consumidor, como formação de resistência de bactérias, mas também a prejuízos relacionados ao processo de industrialização, pois dificulta a fermentação na produção de derivados do leite (CERQUEIRA, 2003; MARTINS, VAZ, 2000).

Os problemas tecnológicos ocasionados por antibióticos na indústria láctea afetam de algum modo toda a cadeia produtiva de derivados e em especial a produção de iogurte, considerando que a cultura láctica utilizada na fabricação de iogurte é uma das mais sensíveis à ação dos antimicrobianos. A triagem do leite a ser utilizado no seu processamento deve ser a mais rigorosa possível para se evitarem prejuízos à indústria (SBAMPATO; ABREU; MENDONÇA, 2000).

## 8 CONCLUSÃO

De acordo com os dados constatados, foi possível observar que a problemática referente à contaminação do leite por resíduos antimicrobianos em nível de produção é complexa e requer esforços conjuntos que perpassam por todas as partes relacionadas, como serviços de inspeção, vigilância sanitária e campanhas periódicas de esclarecimentos, visando principalmente aos produtores.

Devem se atentar para o estabelecimento de políticas de segurança alimentar e controle destes resíduos no leite, sendo possível concluir ainda que, embora haja legislação que regulamente a presença destes resíduos químicos no leite, não há uma obediência correta por parte dos produtores e muito menos fiscalização eficiente de órgãos competentes, fato que compromete a qualidade desse alimento tão amplamente consumido pela população.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, W. P. Fagotipagem de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a antibióticos, isoladas de leite. **Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science**, v. 35, n. 4, p. 4-9, 1998.

BARREIRA, V. B. et al. Pesquisa de resíduos de antibióticos em amostras de leite da Cooperativa Regional Agropecuária de Macuco, município de Macuco, Estado do Rio de Janeiro. In: CONGRESSO NACIONAL DE LATICÍNIOS, 22., 2005, Juiz de Fora. **Anais...** Juiz de Fora: Templo. 2005.

- BOOTH, N. H. Toxicologia de drogas e resíduos químicos. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro, 1992.
- BORGES, G. T.; SANTANA, A. P.; MESQUITA, A. J. Ocorrência de resíduos de antibióticos em leite pasteurizado integral e padronizado produzido e comercializado no Estado de Goiás. **Ciência Animal Brasileira**, v. 1, n. 1, p. 59-63, 2000.
- BRADY, M. S.; KATZ, S. E. Antibiotic/antimicrobial residues in milk. **Journal of Food Protection**, v. 51, n. 1, p. 8-11, 1988.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos veterinários e saúde pública: uma proposta de ação para a Anvisa**. São Paulo: Anvisa, 2001. 19 p.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa n. 42, de 20 de dezembro de 1999, que altera o Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 dez. 1999. Seção 1, página 13.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa n. 51, de 18 de outubro de 2002. Aprova os regulamentos técnicos de produção, identidade e qualidade do leite tipo A, do leite tipo B, do leite tipo C, do leite pasteurizado e do leite cru refrigerado e o regulamento técnico da coleta de leite cru refrigerado e seu transporte e granel. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 18 set. 2002.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes**. 2012. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/animal/qualidade-dos-alimentos/residuos-e-contaminantes>>. Acesso em: 29 maio 2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria n. 50, de 20 de fevereiro de 2006, que aprova os Programas de Controle de Resíduos em Carne (Bovina, Aves, Suína e Equina), Leite, Mel, Ovos e Pescado do exercício de 2006. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 mar. 2006. Seção 1, página 15.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria n. 78, de 19 de dezembro de 2002. Aprova os programas para o controle de resíduos em carne, mel, leite e pescado para o exercício de 2003, em conformidade aos anexos da presente portaria. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 jan. 2003.
- BRITO, J. R. F.; BRITO, M. A. V. P. Qualidade do leite brasileiro e os desafios para atendimento das exigências internacionais. In: ZOCCAL, R. et al. **Leite: uma cadeia produtiva em transformação**. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, 2004.
- BRITO, J. R. F.; DIAS, J. C. **Qualidade do leite**. Juiz de Fora: Embrapa, 1998. 98 p.
- BRITO, M. A. P.; LANGE, C. Resíduos de antibióticos no leite. **Comunicado Técnico**, Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, v. 44, 2005.

BRITO, R. B. **Desenvolvimento e validação de método por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de resíduos de antibióticos beta-lactâmicos**. 84 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)–Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

CERQUEIRA, M. M. O. P. Detecção de resíduos de antibióticos em leite: testes disponíveis e considerações. In: BRITO, J. R. F. (Ed.) **Diagnóstico da qualidade do leite, impacto para a indústria e a questão dos resíduos de antibióticos**. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, 2003.

CODEX. Committee on residues of veterinary drugs in food. IDF News – News from Codex. **Bulletin of the International Dairy Federation (IDF)**, n. 317, 1996.

CORRÊA, G. S. S. et al. Efeito de antibiótico e probióticos sobre o desempenho e rendimento de carcaça de frangos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 55, n. 4, 2003.

COSTA, E. O. et al. Presença de resíduos de antibióticos no leite de pequena mistura de propriedades leiteiras. **Napagama**, São Paulo, v. 2, n. 1, p. 10-13, 1999.

COSTA, E. O. Mastite: os seus prejuízos em números. **Revista Balde Branco**. 2005. Disponível: <<http://www.bichoonline.com.br/artigos/bb0003.htm#top>>. Acesso em: 30 jul. 2013.

\_\_\_\_\_. Resíduos de antibióticos no leite: um risco à saúde do consumidor. **Revista Higiene Alimentar**, v. 10, n. 44, p. 15- 17, 1996.

DAVISON, P. M.; BRANEN, A. H. **Antimicrobials in food**. 2. ed. rev. e exp. Moscow: University of Ydaho, 1993. 647 p.

DENOBILO, M.; NASCIMENTO, E. S. Validação de método para determinação de resíduos dos antibióticos oxitetracilina, tetraciclina, clortetraciclina e doxiciclina, em leite, por cromatografia líquida de alta eficiência. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 10, n. 2, p. 209-218, 2004.

ERSKINE, R. J. et al. Cefitfour distributions in serum and milk from clinically normal cows and cows with experimental *Escherichia coli* induced mastitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, n. 4, p. 481-485, 1995.

FAGUNDES, H. **Ocorrência de resíduo de antibiótico utilizado no tratamento de interrupção de lactação no início da lactação subsequente em animais com período seco recomendado**. 2003. 76 p. Dissertação (Mestrado em Qualidade Produtiva Animal)–Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2003.

FONSECA, L. F. L.; SANTOS, M. V. **Estratégias para controle de mastites e melhoria da qualidade do leite**. Barueri: Manole, 2007. v. 1.

GELLI, D. S.; JAKABI, M.; SOUZA, A. Inibidores microbianos em leite pasteurizado do comércio da cidade de São Paulo. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 44, n. 1, p. 19, 1984.



- GIGANTE, M. L. Importância da qualidade do leite no processamento de produtos lácteos. In: DÜRR, J. W. (Org.) **O compromisso com a qualidade do leite no Brasil**. Passo Fundo: Ed. UPF, 2004.
- HOTTA, J. M. **Monitoramento de resíduos de antimicrobianos em diferentes pontos da cadeia produtiva do leite, comparando diferentes métodos de detecção**. 2003. 90 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)–Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.
- IBACH, A. et al. Oxacillin residues in milk after drying off with Stapenor Retards TS. **Analyst**, v. 123, p. 2763-2765, 1998.
- JONES, G. M.; SEYMOUR, E. H. Cowside antibiotic residue testing. **Journal of Dairy Science**, v. 71, p. 2292-2296, 1988.
- KANG'ETHE, E. K. et al. Investigation of the risk of consuming marketed milk with antimicrobial residues in Kenya. **Food Control, Guildford**, v. 16, n. 4, p. 349-355, 2005.
- LOPES, C. A. et al. Characteristics of staphylococcus aureus from subclinical bovine mastitis in Brazil. **British Veterinary Journal**, v. 146, n. 5, p. 443-448, 1998.
- LOPES, L. T.; GANDARA, A. L. N.; CRISTIANINI, M. Detecção de resíduos de antibióticos em leite comercializado na cidade de Campinas. **Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, v. 53, n. 30-303, p. 64-67, 1998.
- LOPES, M. O.; CARRARO, C. N. M.; VEIGA, D. R. Levantamento do uso e detecção de resíduos de antimicrobianos no leite produzido na região metropolitana de Curitiba-PR. **Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, v. 57, n. 32, p. 233-235, 2002.
- MACEDO, L.; FREITAS, J. Ocorrência de resíduos de antimicrobianos em leite. **Revista de Ciências Agrárias, Amazonian Journal of Agricultural and Environmental Sciences**, v. 52, p. 147-157. 2009.
- MARTINS, M. A.; VAZ, A. K. Comparação entre o Delvotest<sup>®</sup> e o teste de coagulação pelo fermento lácteo para detecção de substâncias inibidoras no leite. **Revista Hora Veterinária**, v. 19, n. 113, p. 53-55, 2000.
- MEEK, A. H. et al. The relationship among current management systems, production, disease and drug usage on Ontario dairy farms. **Canadian Veterinary Journal**, v. 50, n. 1, p. 7-14, 1986.
- MITCHEL, J. M. et al. Antimicrobial drug residues in milk and meat: causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and tests performance. **Journal of Food Protection**, v. 61, n. 6, p. 742-756, 1998.
- NERO, L. A. et al. Resíduos de antibióticos em leite cru de quatro regiões leiteiras do Brasil. **Revista Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 2, p. 391-393, 2007.
- NETTO, D. P. et al. Levantamento dos principais fármacos utilizados no rebanho leiteiro do Estado do Paraná. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, v. 27, n. 1, p. 145-151, 2005.

PALERMO NETO, J. Resíduos de antimicrobianos em alimentos. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, Brasília, DF, v. 7, n. 22, p. 65, 2001.

PANNUTI, C. S.; GRINBAUM, R. S. An overview of nosocomial infection control in Brazil. **Infection Control Hospitalary Epidemiology**, v. 16, p. 170-174, 1995.

PELCZAR, M. J.; CHAN, E. C. S.; KRIEG, N. R. **Microbiologia: conceitos e aplicações**. 2. ed. São Paulo, 1996.

PRESCOTT, J. F. Beta-lactam antibiotics: penam penicilins. In: GIGUÈRE, S. et al. **Antimicrobial therapy in veterinary medicine**. 4. ed. Ames: Blackwell Publishing, 2006.

REBHUM, W. C. **Doenças do gado leiteiro**. São Paulo: Roca, 2000.

ROBBERS, J. E.; SPEEDIE, M. K.; TYLER, V. E. **Farmacognosia e farmaco-biotecnologia**. Baltimore: Premier, 1997.

ROSÁRIO, T. R. **Avaliação da presença de resíduos de antibióticos no leite comercializado no município de Pirassununga**. 2002. 89 p. Dissertação (Mestrado em Qualidade Produtiva Animal)–Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2002.

SBAMPATO, C. G.; ABREU, L. R.; MENDONÇA, A. T. Aspectos tecnológicos da fabricação de iogurte e queijo utilizando leite com resíduos de antimicrobianos. **Revista do Instituto de Laticínio Cândido Tostes**, Juiz de Fora, v. 54, n. 313, p.13-19, 2000.

SCHENCK, F. J.; FRIEDMAN, S. L. The effect of storage at 4 degrees C on the stability of ampicilin residues in raw milk. **Journal of the American Veterinary Association**, v. 217, n. 4, p. 541-545, 2000.

SOUZA, N. G. **Ocorrência de resíduos de antibióticos no leite de consumo no Estado de Santa Catarina**. 1998. 71 p. Dissertação (Mestrado em Agroecossistemas)–Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1998.

SPINOSA, H. S. Considerações gerais sobre os antimicrobianos. In: SPINOSA, H. A.; GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

TETZNER T. A. D. et al. Prevalência de resíduos de antibióticos em amostras de leite cru na região do Triangulo Mineiro, MG. **Revista Higiene Alimentar**, v. 19, n. 130, p. 69-72, 2005.

VARNAM, A. H. SUTHERLAND, J. P. **Leche y Productos Lácteos: Tecnología, Química e Microbiología**. Espanha: Editorial Acribia. 1994.

WALSH, C. **Antibiotics: actions, origins, resistance**. Washington, DC, 2003.

Recebido em 19 de setembro de 2013

Aceito em 27 de novembro de 2013