

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS A. E BIOLÓGICAS
BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

LORENA PEREIRA DA SILVA DA PAZ

**CONTAMINAÇÃO QUÍMICA POR ANTIMICROBIANOS EM LEITE E
IMPACTOS NA SAÚDE PÚBLICA: UMA REVISÃO**

CRUZ DAS ALMAS – BA

JULHO/2019

LORENA PEREIRA DA SILVA DA PAZ

**CONTAMINAÇÃO QUÍMICA POR ANTIMICROBIANOS EM LEITE E
IMPACTOS NA SAÚDE PÚBLICA: UMA REVISÃO**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Medicina Veterinária, da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), como requisito parcial para avaliação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC).

ORIENTADORA: TATIANA PACHECO RODRIGUES

CRUZ DAS ALMAS – BA

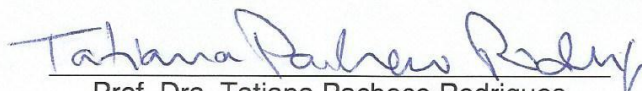
JULHO/2019

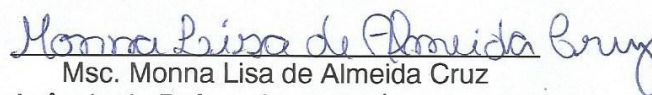
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

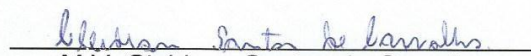
COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LORENA PEREIRA DA SILVA DA PAZ

CONTAMINAÇÃO QUÍMICA POR ANTIMICROBIANOS EM LEITE E IMPACTOS
NA SAÚDE PÚBLICA: UMA REVISÃO


Prof. Dra. Tatiana Pacheco Rodrigues
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia


Msc. Monna Lisa de Almeida Cruz
Agência de Defesa Agropecuária da Bahia


M.V. Cleidson Santos de Carvalho
Médico Veterinário

Cruz das Almas, 11 de julho de 2019.

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que caminham comigo e buscam entender a individualidade do ser, respeitando cada humano como único na sua existência, que age dentro das suas possibilidades e erra seus erros, vivencia seus acertos e segue buscando uma forma melhor de viver.

Aos meus pais, pela vida, pelas possibilidades e pelo primeiro contato com amor.

Minhas irmãs, por dividirem uma vida e por terem cuidado de mim quando foi preciso.

Minhas amigas de jornada acadêmica, que continuemos segurando umas as mãos das outras, porque sonho que se sonha só é somente sonho, mas sonho que se sonha junto é realidade.

Aos mestres que foram fundamentais para construção de aprendizado durante esses anos, à minha orientadora Professora Tatiana por além da técnica em sala de aula, demonstrar ser humano e sentir ser humano.

“O dia de sorte é aquele em que você decide agir”.

Provérbio Japonês

RESUMO

O leite se caracteriza por ser um dos alimentos mais completos apresentando consumo diário e desde a infância, portanto para que seja oferecido um alimento de excelência em qualidade se faz necessário o rastreamento de substâncias indevidas que podem ser provenientes de uso inadequado em animais, como os antibióticos. Por serem amplamente usados na pecuária, tanto com finalidade terapêutica como anafilática, podem apresentar riscos à qualidade do alimento e à saúde da população consumidora. O Brasil possui uma legislação rígida ao limite máximo dessas substâncias, porém o trabalho deve ser fortalecido nas questões de conscientização sobre os riscos quando usadas de forma inapropriada podem trazer para a saúde da população, além de perda para o produtor, visto que, depois da detecção há descarte de produto. Para minimizar esse problema de resíduos medicamentosos, faz-se necessário que haja mais critério na prescrição e mais restrição para compra desses produtos pelos produtores. Este trabalho teve o objetivo de realizar um compilado de informações, por meio de bibliografias abrangendo questões de saúde pública que estão entorno da problemática da qualidade do leite fornecido no país.

Palavras-chave: Antibiótico, período de carência, limite máximo de resíduo.

ABSTRACT

The milk characterizes one of the most complete foods, which have daily consumption and since childhood, so that a food of excellence in quality is offered if it is necessary the tracking of undue substances that may come from inappropriate use in animals, such as antibiotics. That because they are widely used in livestock, both for therapeutic and anaphylactic purposes, can present risks to the quality of the food and the health of the consuming population. Brazil has a rigid legislation that complies with the maximum limit of these substances, but the work should be strengthened in the issues of awareness of the risks that these substances when inappropriately used can bring to the health of the population, besides loss for the producer since after detection there is product disposal. To minimize this problem of drug residues, it is necessary that there be more criteria in the prescription and more restriction to buy these products by the producers. This work had the objective of compiling information through bibliographies covering public health issues that are related to the quality of milk provided in the country.

Keywords: Antibiotic, Grace Period, Maximum Residue Limit.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
FAO	Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura
FDA	Food and Drugs Administration
LMR's	Limite Máximo de Resíduos
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
PABA	Ácido para – aminobenzóico
PAMVet	Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos
pH	Potencial Hidrogeniônico
PNCRC	Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes
PNMQL	Programa Nacional da Melhoria da Qualidade do Leite
RIISPOA	Regulamento de Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Kits para pesquisa de resíduos de antimicrobianos no leite.....	42
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Apresentação do anel beta-lactâmico	31
Figura 2 - Moléculas de tetraciclinas amplamente utilizadas.....	33
Figura 3 - Representação de uma molécula de quinolona	34
Figura 4 - Colônias de <i>Escherichia coli</i> e antibiograma.....	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Antimicrobianos veterinários e valores LMR's aceitáveis para o Brasil	23
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
3 REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 CADEIA PRODUTIVA	16
3.2 COMPOSIÇÃO DO LEITE	17
3.3 INOCUIDADE DO LEITE	19
3.4 LEGISLAÇÃO BRASILEIRA E QUALIDADE DO LEITE	21
3.5 MASTITE.....	24
3.6 PERÍODO DE CARÊNCIA PARA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANO..	26
3.7 CONTAMINAÇÃO POR ANTIMICROBIANOS.....	27
3.7.1 Beta lactâmicos.....	31
3.7.2 Tetraciclínas	32
3.7.3 Aminoglicosídeos	33
3.7.4 Quinolonas.....	34
3.7.5 Sulfonamidas	34
3.8 USO INADEQUADO DE ANTIMICROBIANO EM SAÚDE PÚBLICA.....	35
3.9 IMPACTOS CAUSADOS PELO LEITE COM RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANO	36
3.10 RESISTÊNCIA BACTERIANA E ALARDE NA SAÚDE PÚBLICA.....	38
3.11 TESTES UTILIZADOS NA DETECÇÃO DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE	40
3.11.1 Teste de inibição de crescimento microbiano.....	42
3.11.2 Testes imunológicos com base em receptores e enzimas	43
3.12 PESQUISA SOBRE CONTAMINAÇÃO RESIDUAL DE ANTIBIOTICO NO LEITE	44
3.13 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	46
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
5 REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

O leite é uma substância fluida oriunda de vacas sadias, sendo essencial para a alimentação humana tanto na sua forma in natura quanto na produção de derivados, estando o Brasil em 4º no ranking mundial de leiteira produzindo cerca de 35,1 bilhões de litros de leite em 2017. A produção nacional evoluiu de forma constante, havendo uma diminuição significativa no ano de 2015, que pode ser economicamente explicada pela crise que se expressa na diminuição do PIB, concomitante a diminuição de renda, sabendo-se que a renda é o principal direcionador para consumo lácteo no Brasil. (EMBRAPA,2018).

A pecuária leiteira tem grande significância financeira e social por ter uma grande praticabilidade, abrangendo mais de um milhão de propriedades rurais apenas na produção primordia (MULLER, 2002) sendo Minas Gerais o maior produtor nacional, vindo logo após Rio Grande do Sul, Paraná e Goiás.

O leite é um alimento extremamente rico nutricionalmente, considerado um dos mais completos tanto qualitativamente quanto quantitativamente no teor de proteínas, lipídeos e carboidratos, por conta disso apresenta meio ideal para crescimento e cultivo de microorganismos patogênicos. Sabendo da sua susceptibilidade a contaminação por microrganismos, há também outros problemas que comprometem a qualidade deste produto, como a contaminação química que se apresenta de diversas formas e em variadas partes do processamento do alimento (MARTIN, 2012).

Segundo Nero et al., (2007) boa parte da população humana esta continuamente sendo exposta a leite com contaminantes químicos, sendo entre estes os antimicrobianos mais recorrentes. Essas substâncias podem ser integradas ao leite como adulterantes para inibir o crescimento dos microorganismos que estão naturalmente presentes e podem ser deteriorantes ou contaminantes ou de forma contingente por terapias medicamentosas sem respeitar o período de carência pré-estabelecido (SILVA et al. 2011).

O leite impuro, apresentando resíduos acima do limite máximo de resíduos (LMR) que foi estabelecido legalmente para substancias como antimicrobianos, é tido como inapropriado para consumo, apresentando consideráveis danos à saúde humana e para indústria de laticínios (FOLLY; MACHADO 2001).

O trabalho sobre a contaminação química por antimicrobianos em leite no Brasil, já ocorre há alguns anos, diversos estudos têm sido desempenhados para a pesquisa destes resíduos contaminantes em leites comerciais através de testes, afim de tornar mais hábil o controle das indústrias na qualidade do produto oferecido.

Com a crescente da agropecuária leiteira e o requerimento maior de produção por animal, são observados também maiores proporções nas patologias direcionadas ao sistema, conseqüente uso indiscriminado de antimicrobianos, por vezes sem respeitar as recomendações da legislação sobre o efeito residual de determinados fármacos, comprometendo a segurança do alimento oferecido, expondo o consumidor a desequilíbrio gastrointestinal, possível seleção de cepas bacterianas, quadros de hipersensibilidade e até efeito teratogênico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um compilado de informações por meio de bibliografias abrangendo questões sobre a contaminação química do leite por antimicrobianos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Reunir estudos sobre a presença de determinados antimicrobianos na contaminação de leite comercializado em algumas regiões do país.

Estudar as formas de detecção de substâncias antimicrobianas e seu impacto na sociedade.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CADEIA PRODUTIVA

A agropecuária leiteira apresenta crescente desenvolvimento e em quatro décadas apresentou mais de 300% no aumento da produção, passando por uma diminuição significativa em 2015, mas voltando a crescer nos anos posteriores, produzindo cerca de 34,23 milhões, ficando em quarto lugar no ranking de produção mundial. De acordo com a JUNTOLLI (2016), entre 2002 a 2015 foi observado 62,5% (4,1% a.a.) de crescimento na produção havendo também aumento de 22,7% de vacas ordenhadas, indicando aumento na eficiência do sistema produtivo já que as vacas ordenhadas passaram a produzir mais leite. Não obstante a produção leiteira está difundida por todos estados do país e segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2018) houve captação de 24,45 bi de litros, havendo rentabilidade para o produtor de R\$1,27/litro de leite, sendo valor quase 11% superior ao ano de 2017. Minas Gerais se manteve na frente dos outros estados referente a aquisição de produto, com crescimento de 1,4%, ficando com 24,8% de participação nacional. Logo após vem Rio Grande do Sul com 13,9%, seguido pelo Paraná com 12,6%.

É notória a importância da pecuária de leite no desempenho da economia nacional, sendo um dos principais agronegócios e influenciando na geração de empregos (ZOCCAL et al., 2006). Sabendo-se que a demanda de produtos lácteos está intimamente relacionada com a renda, Stock (2011) observou que entre 2006 e 2011 houve 6% de aumento nessa demanda, desse valor, 1% é de aumento populacional e 5% é ao aumento de consumo per capita. A ampliação da massa salarial, em decorrência do volume de emprego e acesso ao crédito, ascensão das famílias de baixa renda a aquisição por meio de políticas sociais, mudança nos hábitos alimentares viabilizam traçar o aumento da demanda por lácteos no Brasil.

De acordo com Carvalho (2010), por possuir complexidade excepcional na indústria de alimentos, a pecuária leiteira é um processo que desde sua fase inicial requer elo para produção, na transformação industrial e

desenvolvimento de produtos inovadores, já que a concorrência está cada vez mais justa e ultrapassa fronteiras, além de demandar conhecimentos em diferentes áreas de das ciências agrárias.

Quando se refere a pontos fortes no setor produtivo do agronegócio brasileiro é inegável não falar sobre a vantagem do Brasil quando comparada a outros países com relação a área territorial com disponibilidade de terras cultiváveis, clima adequado, quantidade de irradiação solar apropriada para atividades de plantio, índices pluviométricos regulares e fartura de água provindo de rios, lençóis subterrâneos e mananciais.

Apresentando essa vantagem comparativa em questões de recursos naturais, com potencialidade de produção sem agredir o meio ambiente, é provável que o Brasil apresente evolução no mercado internacional (SALGADO, 2013).

O mercado interno abrange características que fomenta a atividade da rede de laticínios, se destacando como densidade populacional, passando dos 200 milhões o que é equivalente à soma da população da Alemanha, França e Espanha em conjunto. O consumo per capita de lácteos ainda é baixo quando comparado a outros países, mas isso pode representar uma oportunidade para desenvolvimento, tendo também o aumento da renda populacional que influencia diretamente a demanda de lácteos (CARVALHO, 2011).

Em contrapartida, no contexto de qualidade de produto, apesar de ter avançado recentemente, o leite produzido no Brasil esta abaixo dos padrões observados em outros países produtores, tendo como diferença mais marcante a Contagem Bacteriana Total (CBT), que segundo a Embrapa (2012), quando comparado amostras de leite com Nova Zelândia chega a ser ate 36 vezes maior, demonstrando que os cuidados básicos de higiene são deficientes, o que reflete em rendimento inferior industrial dos derivados, com tempo de prateleira reduzido e oferecendo qualidade ínfima no produto final, gerando perda de confiança em mercado e consumidor.

3.2 COMPOSIÇÃO DO LEITE

O leite é um produto composto por diversos tipos de moléculas de alto grau de complexidade. Os cinco componentes principais do leite são: água,

gordura, proteínas, carboidratos e cinzas ou minerais, além destes, fazem parte da composição do leite, em menores proporções, vitaminas, bactérias, leucócitos e células mamárias secretoras. Vale ressaltar que a água é o principal constituinte do leite sendo cerca de 87% do peso do leite composto por água (NUNES et al., 2010).

Em conformidade com Correia et al., (2010) a composição do leite varia significativamente entre espécies, raça, assim como altera de acordo a condição de estado de saúde do animal, eventuais enfermidades no úbere, tipo de alimentação, estado nutricional animal, período de lactação e número de ordenhas diárias. Em termos de valores nutricionais do leite, essa composição nutricional pode sofrer alteração feita pela nutrição animal de forma direta ou indireta, pois são os alimentos que fornecem os precursores para síntese dos principais constituintes do leite. Contudo, quando há alteração nutricional, o metabolismo do animal frente a um desequilíbrio passa a compensar utilizando suas reservas corporais, o que leva ao comprometimento da quantidade e da qualidade do leite.

Seguindo dados médios de composição sólida do leite, segundo Arcuri et al. (2017), ele deve ser composto por 13% de composição sólida que são distribuídos em 3,6% de gordura 3,6%, 4,5% lactose, 3% proteína e 0,7% sais minerais.

O único carboidrato encontrado exclusivamente no leite é a lactose, que são formados por unidades chamadas sacarídeos. A lactose é formada por duas dessas unidades: a glicose e galactose, sendo considerado um dissacarídeo unido nas células secretoras da glândula mamária. Alterações na dieta não determinam diferenças significativas no teor de lactose, embora situações extremas de subnutrição possam reduzi-lo. Segundo Noro et al. (2006), um estudo evidenciou que a quantidade de lactose diminui significativamente com o avanço da lactação, esse mesmo trabalho revelou que lactose tem redução significativa à medida que a idade das vacas aumenta, assim como o desequilíbrio metabólico da glândula mamária, tal como mastite, pode diminuir o conteúdo de lactose do leite.

A composição protéica do leite é consideravelmente influenciada por diversos fatores, tais como temperatura ambiente, doenças do animal, estágio de lactação, número de parições, raça, alimentação e teor energético da

alimentação. Contudo na média geral, ele é constituído de cerca de 80 por cento de nitrogênio caseínico e de 20 por cento de nitrogênio não-caseínico (albuminas e globulinas). A caseína é classificada como uma substância coloidal complexa, já as proteínas do soro, são formadas pelas seguintes frações: albumina do soro, α -lactoalbumina, β -lactoglobulina, imunoglobulinas e proteose-peptonas. Quando ocorre rompimento na estrutura de micelas da caseína, o leite se apresenta com alteração na acidez e aspecto coagulado, tal fato que impede o consumo.

A gordura é o componente do leite com maior variação dentro de uma mesma espécie e raça, estas sofrem influência de estação do ano, estágio de lactação e principalmente fatores nutricionais e/ou metabólicos, tornando a composição mais vulnerável dentre as demais. O componente lipídico do leite é formado principalmente por triglicerídeos (98%) a presença de carotenóides é responsável aspecto de cor amarelada. A gordura é um dos componentes mais ricos do leite, tem um emprego industrial relevante como base na fabricação de manteiga, creme de mesa, queijo, creme chantilly, sorvetes, e muitos outros produtos.

O leite é utilizado diariamente como suporte alimentar na família de todo mundo, por apresentar também vitaminas de base para nutrição humana como lipossolúveis (A, D, E K) e hidrossolúveis (B e C), caroteno precursor da vitamina A, e substâncias minerais como cálcio e fósforo que se destaca pela sua função estrutural de ossos em crescimento do esqueleto nos jovens e reposição nos idosos. Além do Ca e P como mineral, O leite também contém teores consideráveis de cloro, fósforo, potássio, sódio, cálcio e magnésio e baixos teores de ferro, alumínio, bromo, zinco e manganês, formando sais orgânicos e inorgânicos (GONZÁLEZ; NORO, 2011).

3.3 INOCUIDADE DO LEITE

Atualmente tem se buscado cada vez mais alimentos que se enquadrem em sistemas de produção que forneçam insumos inócuos e saudáveis. É notório que a população também está mais consciente sobre o seu direito de ingerir produtos que sejam seguros e que ofereçam qualidade

de vida (DÜRR, 2004). O leite, desde a infância é consumido diariamente e, sendo assim deve oferecer condições de higiene adequadas, livre de sujidades e contaminações químicas e físicas.

Vários fatores podem interferir na condição sanitária do leite, sendo ela desde a qualidade de vida e condições de saúde dos animais, higiene das locações, limpeza de equipamentos para a ordenha, presença de patógenos e resíduos químicos como os antimicrobianos. Apesar de ser excelente meio para multiplicação microbiana, é vetado o uso de substâncias inibitórias que poderiam auxiliar a capacidade de conservação do produto, porém torna-o impróprio para consumo (SILVA, 2013).

De acordo com Folly e Machado (2001) o alimento que apresenta resíduos inadequados ou que estejam acima do limite máximo de resíduo (LMR), apresentam risco a saúde da população e são considerados indevidos. Somente alguns países possuem informação a respeito da quantidade de fármacos veterinários utilizados na pecuária. Atualmente no Brasil está autorizado pelo MAPA aproximadamente 50 drogas antimicrobianas para uso com fins terapêuticos e 15 para utilização como aditivo zootécnico (PALERMO NETO; ALMEIDA, 2006).

A questão sanitária é um ponto relevante para obtenção de leite inócuo, a sanidade dos animais de produção é um fator determinante e diretamente ligado a qualidade da produção, produtividade e condição para oferta de um alimento seguro para consumo humano, sendo tópico fundamental para questões de saúde pública. O estado geral e ausência de doença dos animais determina primariamente a inocuidade do produto, além de permitir um desempenho produtivo mais expressivo, um rebanho adoecido é oneroso tanto para o produtor quanto para o consumidor, gerado prejuízos ao invés de lucro e disseminando zoonoses. No quesito epidemiológico, apresenta potencial para disseminação de doenças aos humanos, tanto no contato direto, quanto no consumo de alimentos de origem animal, estabelecendo ciclo biológico de doenças onde o homem é erroneamente inserido (MENDES, 2006).

3.4 LEGISLAÇÃO BRASILEIRA E QUALIDADE DO LEITE

A legislação brasileira e os órgãos de fiscalização oferecem suporte básico para segurança de produção dos alimentos, cujo controle é feito por parâmetros regulamentares com intuito de padronizar a qualidade dos produtos lácteos (MORETTO et al., 2008). A legislação sanitária, assim como as boas práticas de produção, fabricação e manipulação têm a finalidade de garantir que o produto esteja apropriado para o consumo, livre de contaminação durante a sua produção e na exposição à venda para o consumidor (RODRIGUEZ et al., 1995).

No Brasil existem os órgãos vigentes responsáveis pela prévia inspeção sanitária e industrial dos produtos de origem animal, que trata desde níveis Federais, a níveis Estaduais e Municipais. Sendo assim, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) é responsável por realizar a fiscalização que fazem ligação de estabelecimentos a nível de comércio interestadual e/ou internacional, as Secretarias de Agricultura dos Estados responsável pelos estabelecimentos que fazem comércio intermunicipal e as Secretarias ou Departamentos de Agricultura dos Municípios que fiscaliza os estabelecimentos que fazem comércio municipal, assim como existem os órgãos de saúde pública dos Estados, como a Vigilância Sanitária do Distrito Federal e dos Territórios que vistoriam os estabelecimentos que fazem a comercialização do produto acabado (BRASIL, 2007).

A legislação Federal em 1952 criou o Regulamento de Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (RIISPOA), de relevância para determinar normas para a inspeção do leite, nele foi ditado a classificação do leite pasteurizado em tipos A, B e C, de acordo com o sistema produtivo, tipo de instalações para a ordenha, controle sanitário do rebanho e padrões microbiológicos e físico-químicos do leite (BRASIL, 1952). Fundamentado nisso, o RIISPOA foi atualizado até o ano de 2017 com novos padrões regulamentados.

O Programa Nacional da Melhoria da Qualidade do Leite (PNMQL), criado em 1996 pelo MAPA, elaborou a Instrução Normativa nº 51, publicada em 2002. Esta instrução foi produzida com intuito de normatizar e harmonizar, em termos de normas o leite na cadeia produtiva brasileira, contemplando

normativas técnicas de produção, identidade e qualidade do leite produzido no Brasil. A IN definiu os métodos para coleta e transporte do leite cru refrigerado, estabeleceu novos padrões para a qualidade e inocuidade dos leites tipo A, B e C e definiu leite pasteurizado, instituindo seus parâmetros microbiológicos e físico-químicos (BRASIL, 2002).

No atual cenário mundial, os países discutem muito em questão a preocupação em torno da segurança alimentar que envolve o controle de resíduos nos alimentos em decorrência do uso de pesticidas e medicamentos veterinários, ou acidentes envolvendo contaminantes ambientais. Em razão destes riscos é necessário o controle e monitoramento dos resíduos e contaminantes presentes nos produtos de origem animal para não expor o consumidor a mercê da nocividade de resíduos e contaminantes (BRASIL, 1999).

A qualidade físico-química do leite é também um dos requisitos relevantes e necessários para se estabelecer a qualidade do produto destinado a consumo. Com isso, o MAPA se utiliza de ferramentas para controlar os resíduos e contaminantes no leite, dentre estas ferramentas temos: as Instruções normativas nº 76 e 77 (BRASIL, 2018ab), o RIISPOA; e o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC).

O RIISPOA institui a proibição da utilização de constituintes químicos para conservação do leite, ditando os antimicrobianos. Da mesma maneira que a Instrução Normativa 77 (BRASIL, 2018b) determina o controle a partir de testes realizados para pesquisa frequente de resíduos de antibióticos no leite.

O Programa Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) criado pelo MAPA determina os tipos de antimicrobianos veterinários e valores LMR's aceitável para o Brasil como segue no Quadro 1 abaixo: (BRASIL, 1999).

Quadro 1 - Antimicrobianos veterinários e valores LMR's aceitáveis para o Brasil.

	Drogas	Matriz	Método Analítico	LQ/MIC (mg/kg)	LMR/NA* (mg/kg)	Amostras	Laboratório
Antimicrobianos	Penicilina	Leite	ELISA CLAE- UV	NE	4	200	LARA/RS LARA/MG
	Estreptomicina			NE	200		
	Tetraciclina (a)			NE	100		
	Eritromicina			NE	40		
	Neomicina			NE	500		
	Oxitetraciclina(a)			NE	100		
	Clortetracilina(a)			NE	100		
	Ampicilina			NE	4		
	Amoxicilina			NE	4		
	Ceftiofur			NE	100		
	Sulfametazina (b) Sulfadimetoxina (b) Sulfatiazol(b)	Leite	ELISA CCD- DST CLAE - UV	10 10 NE	100	100	LARA/RS LARA/MG LARA/SP
	Cloranfenicol	Leite	ELISA CLAE - UV	5 (i)	5* (ii)	100	LARA/MG LARA/RS LARA/SP

(*) NA - Nível de ação LQ - Limite de Quantificação
 NE - Não estabelecido LMR - Limite Máximo de Resíduo
 MIC - Concentração Mínima Inibitória
 (a) Somatório de todas as Tetraciclinas
 (b) Somatório de todas as Sulfonamidas
 (c) O LMR é expresso em 22,23- Dihidro -Avermectina B1a
 (d) Somatório de Heptacloro e Heptacloro Epóxido
 (e) Somatório de Nonacloro e Oxiclordane

Fonte: Brasil (1999).

A partir da determinação da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e a Food and Drugs Administration (FDA) dos Estados Unidos que definiram normas para o Limite Máximo de Resíduo (LMR) determinando como a concentração máxima de resíduo decorrente da utilização de medicamento veterinário, sendo ele, oficialmente permitido, o valor do LMR de estar correlacionável à Ingestão Diária Aceitável. No Brasil, para medicamentos veterinários, vem sendo utilizados os LMR do Programa Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) como apresentado no quadro acima. (BRASIL, 1999).

Em 2018 foram estabelecidas novas instruções normativas definindo procedimentos da produção a recepção - IN 77/2018 da entrada no laticínio até a expedição a IN 76/2018. Entre algumas alterações estão com mais clareza os programas de autocontrole, que devem controlar o estado sanitário dos animais, qualificando os fornecedores e transportadores os tornando mais capacitados, dispendo de descrição de procedimentos desde a coleta, transporte, higienização de mangueiras, tanques, caminhões, todo percurso da coleta até a chegada no laticínio (BRASIL, 2018ab).

Com relação ao armazenamento de leite nas propriedades produtoras, a normativa estipula que o produto deverá ser filtrado antes de ser resfriado, alinhando a instrução ao novo RIISPOA, e apesar de manter as condições de

armazenamento haverá duas possibilidades a mais de resfriamento além de imersão, com resfriadores de placa ou de expansão direta. Para transportar haverá mais flexibilidade com a temperatura de recebimento, podendo chegar a 9°C.

Estabelece também que as análises da presença de antibióticos deverão ser mais específicas e detalhadas, com investigação de no mínimo dois princípios ativos, sendo que o estabelecimento em consenso com os serviços de inspeção, deve realizar análises para todas as classes de antibióticos que dispõem de testes de triagem. Haverá além dessas avaliações diárias, as mensais que deverão ser realizadas pela Rede Brasileira de Laboratórios de Qualidade do Leite, avaliando o teor de gordura, de proteína total, de lactose anidra, sólidos não gordurosos, CCS e contagem padrão de placas.

Haverá também alteração nos parâmetros microbiológicos, sendo apenas um único parâmetro de contagem tanto para leite pasteurizado quanto pasteurizado tipo A, a contagem de enterobactérias não poderá ser superior a 5UFC/mL, alinhando nossa legislação a critérios Europeus (BRASIL, 2018ab).

3.5 MASTITE

A mastite bovina tem sido citada como principal patologia que afeta os rebanhos leiteiros em todo país, esta é responsável por causar prejuízos econômicos sérios, tanto ao produtor de leite quanto à indústria de laticínios (ASSIS et al., 2017).

A consequência da mastite vai além da obtenção do leite na fazenda. Mudanças na composição do leite, como alteração no cálcio, fósforo, proteína e gordura, assim como aumento no sódio e cloro reduzem sua qualidade. Além do mais, para tratamento de mastite o antibiótico usado é uma preocupação importante para a indústria e para a saúde pública. Com isso, o resíduo de antibiótico no leite interfere a manufatura dos produtos lácteos, como por exemplo, a sua fermentação, além de alterar o sabor, a presença de antibiótico reduz o valor dos produtos lácteos e mesmo sendo de níveis baixos pode causar problemas de saúde nos consumidores (ASSIS et al., 2017; MORITZ et al., 2017).

A inflamação da glândula mamária é consequência da interação de fatores relacionados ao animal, patógenos e ambiente (BRITO e BRITO 2000), oriundo de um processo inflamatório da glândula mamária que pode estar relacionada a agressões físicas, químicas, térmicas ou microbianas. Quase 100% das mastites são causadas por bactérias. Fungos, leveduras, algas e vírus também podem estar envolvidos na causa da doença, porém a incidência é mais baixa (PHILPOT e NICKERSON et al., 1991).

De acordo ao quadro de manifestação a mastite pode ser apresentada na forma clínica que apresenta como sinais como: edema, hipertemia, endurecimento e dor da glândula mamária e/ou aparecimento de grumos, pus ou alterações das características do leite. Já a forma subclínica é apresentada por alterações na composição do leite não evidentes, pode ser salientado o aumento da contagem de células somáticas, o aumento dos teores de ClNa^+ , proteínas séricas e diminuição do percentual de caseína, gordura sólido total e lactose do leite (TOZZETTI et al., 2008).

Para diagnóstico e detecção de vacas com mastite mesmo em condição subclínica pode ser dada de algumas formas, como: a contagem de células somáticas, exame físico do úbere, aparência do leite, Califórnia mastite teste e cultura bacteriana (JESUS et al., 2017).

Para que seja realizado controle e redução da duração das infecções pode ser utilizado por meio de uso correto, antimicrobianos e outros agentes terapêuticos no tratamento da mastite clínica e no tratamento à secagem. A aquisição de boas práticas de manejo, alimentação adequada e um ambiente livre de estresse podem contribuir também para a redução das infecções (TOZZETTI et al., 2008; JESUS et al., 2017).

A eficácia clínica de um antimicrobiano é de quantificação muito difícil, e a principal justificativa do uso de antibiótico em gado leiteiro. Existem grandes variações na resposta individual e do rebanho, por causa do tipo de micro-organismo envolvido, localização dos sítios infectados, grau de endurecimento da glândula mamária, duração da infecção e outros fatores indefinidos, com isso, e muitas vezes é feito o uso de antimicrobianos de forma exacerbada e descontrolada (TOZZETTI et al., 2008).

A antibioticoterapia atua como prevenção da mortalidade nos casos hiperagudos, o retorno da composição e produção normal de leite, a

eliminação das fontes de microorganismos invasores, portanto, autores relatam o uso de antibióticos como forma de prevenção da mastite (TOZZETTI et al., 2008).

Tradicionalmente a via de administração utilizada para tratamento é a intramamária, numa tentativa de concentração do agente quimioterápico no local ativo da infecção (REBHUN, 2000). O método ação intramamária de agentes antimicrobianos para o tratamento de mastite clínica ou subclínica é a preferida, pela indústria do leite, permitindo aplicações de pequenas quantidades de agentes antimicrobianos diretamente no local da infecção, contudo práticas são aplicadas para evitar a contaminação do leite para fins de consumo. Segundo Radostits et al. (2000), a informação valiosa deve incluir: identificação da vaca; quartos acometidos; data do evento da mastite; número de lactações; identificação do (s) patógeno (s); tratamento empregado, incluindo dose, via e duração; duração do período de suspensão do uso do leite e momento em que ele voltou a ser utilizado; nível máximo recente de produção de leite.

3.6 PERÍODO DE CARÊNCIA PARA UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANO

De acordo com Brito (2005), o período de carência configura o tempo de espera para que um fármaco seja totalmente eliminado do organismo animal, após sua última dose sem deixar resíduos nos tecidos. Esse período possui variação, pois se fundamenta em diversos fatores como a composição da droga, via de administração (intramuscular, subcutânea ou intramamaria), espécie qual está sendo tratada, sendo assim deve ser estabelecido cálculo individualizado para estabelecer tempo de carência garantindo seguridade no fornecimento de alimentos oriundos destes animais tratados para consumo humano.

Esse espaço de tempo deve ser respeitado, caso contrário há contaminação química desses alimentos por resíduos de medicamentos. É muito comum acontecer na produção leiteira no período de lactação, devido ao tratamento de doenças que interferem na produtividade, como mastite, metrite ou doenças infecciosas, então sempre que uma vaca precisa fazer uso dessas medicações deve-se estar atento ao período seco e inviabilidade do leite produzido (BRITO; LANGE, 2005).

Atualmente o tratamento para mastite é o maior responsável pela contaminação residual no leite, pela sua forma de aplicação que é intramamária e dispor uma carga de princípio ativo maior localizada nos quartos mamários, sabe-se que mesmo que a aplicação seja feita em apenas um dos quartos mamários todos apresentarão a substância pois ocorre absorção e passagem por via hematogena. Contudo, não descarta a contaminação por drogas de uso sistêmico, visto que a glândula mamária porta uma expressiva vascularização e permeabilidade, permitindo passagem dos constituintes do leite e consequente substâncias indesejáveis (BRITO; LANGE, 2005; SILVA et al., 2011).

3.7 CONTAMINAÇÃO POR ANTIMICROBIANOS

A resistência bacteriana é um ponto relevante quando se fala de segurança alimentar, A OMS, OIE (Organização Mundial de Saúde Animal) e Codex Alimentarius (2015) tem discutido intensamente sobre os riscos apresentados a saúde humana.

Houve um rápido aumento no surgimento de patógenos resistentes a múltiplas drogas nos últimos 10 a 15 anos, algumas bactérias já se mostram resistentes a maioria dos antimicrobianos utilizados. Sugere-se que a administração de antimicrobianos na pecuária é potência motora para o surgimento de bactérias patogênicas mais resistentes (ROESCH et al., 2006). De acordo com Palermo e Almeida (2006) essa resistência bacteriana pode ser determinada como o fenômeno biológico onde os microorganismos tem a capacidade de resistir e multiplicar mesmo na presença de níveis terapêuticos do antibiótico em questão, não havendo resposta clínica adequada quando usado em tratamento. A prevalência de bactérias resistentes aos antibióticos e a relação com o uso da terapia antimicrobiana na Veterinária, se encontra em discussão quando ao consumo de alimentos oriundos de animais e a utilização dos fármacos como aditivos zootécnicos.

Segundo Spinosa e Tarraga (2014) o uso da antibioticoterapia na veterinária é mais amplo que normalmente são utilizados na medicina humana, diferente da terapia específica pode-se, por exemplo, usar como profilático, terapêutico, metafílico havendo também o uso como aditivos zootécnicos, apenas 50% dos antibióticos produzidos são utilizados na terapia humana. Na bovinocultura de leite o uso da profilaxia medicamentosa é agir de forma preventiva contra uma possível infecção, em vacas no período de secagem de leite e cirurgias. A terapêutica acontece no uso do fármaco para tratar um animal portador de doença infecciosa como mastites e metrites, controlando o patógeno com princípio ativo do qual ele é sensível. O uso da antibioticoterapia de forma metafílica ocorre quando há alguns animais doentes na propriedade e faz-se administração de medicamento em todo rebanho para evitar disseminação do patógeno. Segundo Oliveira et al. (2006) o uso como aditivo tem como principal objetivo melhorar conversão alimentar, reduzir mortalidade e promover crescimento, sendo este último bastante criticado, justamente por promover resistência bacteriana.

O LMR, estabelecido pela ANVISA, é a concentração máxima de um resíduo em alimentos de origem animal, esses limites são estabelecidos para assegurar o uso apropriado de produtos como medicamentos terapêuticos de uso veterinário em animais de produção, que é expresso em mg/kg ou µg/kg, limitando a exposição e protegendo os consumidores. Atualmente no Brasil há dois programas que fiscalizam a presença desses resíduos de fármacos em produtos de origem animal. O Programa Nacional de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) realiza programas setoriais para análise de leite, ovos, carne, pescado, mel e é coordenado pelo MAPA. O Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet) da ANVISA analisa leite pasteurizado, leite UHT e leite em pó. Quando há presença de resíduos acima do LMR estabelecido é o indicativo que não houve uso correto dos medicamentos veterinários segundo as boas práticas de uso (ANVISA). No Brasil existem cerca de 6.674 produtos de uso veterinário registrados no MAPA, entre eles antibióticos e antimicrobianos, apresentando maior número de produtos registrados os grupos de β-lactâmicos (15,0%), aminoglicosídeos (14,5%), tetraciclinas (13,2%) e sulfonamidas

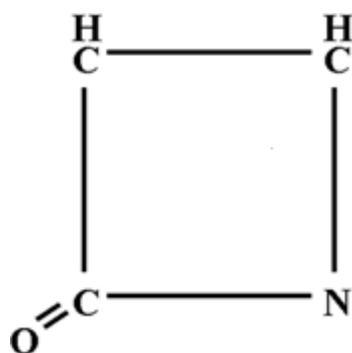
(8,2%) com uso autorizado em animais de produção com monitoração residual (MAPA).

Os antibióticos fazem parte do grupo de substâncias que mais influenciam na qualidade do leite, se tornando os contaminantes mais estudados e com maiores regulamentações internacionais em todo o mundo (MOTA et al., 2005).

3.7.1 B Lactâmicos

Segundo Suárez e Gudiol (2009), o grupo de antibióticos definido pela presença de um anel beta-lactâmico, sendo uma classe de considerável importância devido a sua baixa toxicidade aliada a excelente eficácia. O anel estrutural determina além do mecanismo de ação, que é a síntese do peptidoglicano, este processo ocorre pela interação do anel do antimicrobiano com proteínas que inibem a enzima envolta na transpeptidação, encarregado pela ligação entre as cadeias de tetrapetdieos e peptideoglicanos. A baixa toxicidade direta, por agir em parede celular e esta não se faz presente nas células do homem, sendo também determinante no mecanismo de resistência por parte do microorganismos, através da enzima beta-lactamase. Assim sendo é mostrado na figura 1 o anel beta-lactâmico.

Figura 1: Apresentação do anel beta-lactâmico.



Fonte: Química nova

A associação de diferentes tipos de cadeias lineares, conjunto a características do esqueleto beta-lactâmico formado por dois anéis, resulta em diferentes grupos de antimicrobiano da mesma família, onde pequenas

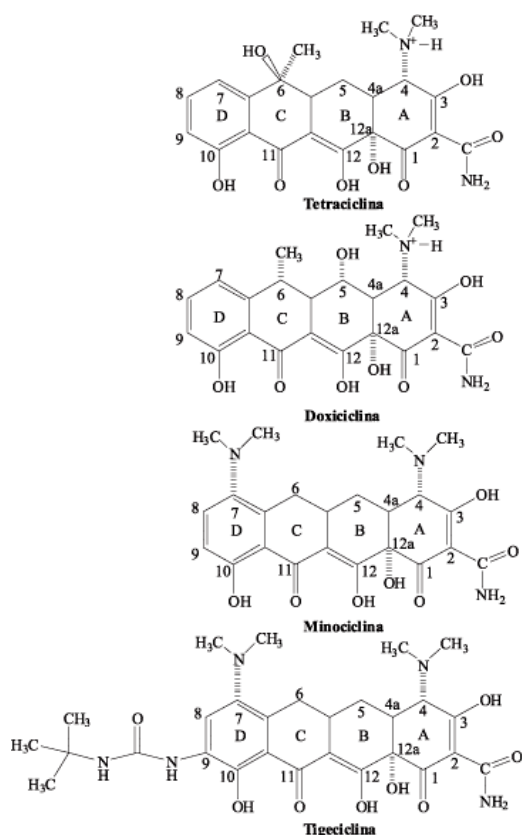
alterações estruturais são capazes de moldar as características do antibiótico, como afinidade por receptores, espectro de ação e até resistência as beta lactamases. Esses grupos são formados por penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactams (SUÁREZ e GUDIOL, 2009).

3.7.2 Tetraciclinas

O primeiro membro do grupo das tetraciclinas foi descoberto em 1945, a clortetraciclina foi resultado da fermentação de uma bactéria no solo, gerando pesquisa e obtenção de novas tetraciclinas, essas drogas são caracterizadas estruturalmente por quatro anéis parcialmente conjugadas e o grupo funcional carboxiamido. Tem ação bacteriostática, impedindo crescimento da bactéria, interferindo na proliferação. A molécula atua impedindo que o RNA transportador se ligue ao complexo formado pelo RNA mensageiro e o ribossomo, inibe que os aminoácidos introduzam e consequente à síntese proteica nos microrganismos (PEREIRA et al., 2010).

As tetraciclinas apresentam propriedades benéficas como baixa toxicidade amplo espectro de ação e fácil administração. Por esses motivos tem sido utilizada de forma indiscriminada, levando ao aparecimento de microrganismos de variados grupos resistentes a tetraciclina, principalmente as que foram descobertas inicialmente, consideradas de primeira geração. Existem hoje no mercado cerca de oito tetraciclinas, sendo que a oxitetraciclina, doxiciclina, clortetraciclina e tetraciclina são usualmente utilizados em tratamentos de animais que são destinados a alimentação humana (SILVA et al., 2011). Desse modo, as moléculas de tetraciclinas amplamente utilizadas são mostradas da figura 2.

Figura 2: Moléculas de tetraciclina amplamente utilizadas



Fonte: Química nova

3.7.3 Aminoglicosídeos

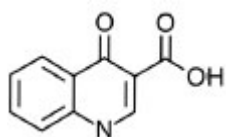
Os aminoglicosídeos foram descobertos na década de 40, no Departamento de Microbiologia da Unidade de Agricultura Experimental da Universidade Rutgers, em New Jersey, quando isolaram uma cepa de *Streptomyces griseus* que produzia uma substância que inibia o crescimento do Bacilo de Koch e de outros microorganismos Gram-positivo e Gram-negativo, isolando assim a estreptomicina. Após essa descoberta vieram outras novas substâncias com potencial antimicrobiano.

A molécula é composta por dois ou mais aminoaçúcares que se unem por ligação glicosídica a hexose ou aminociclitol que frequentemente está em posição central. Tem efeito bactericida se ligando ao ribossomo bacteriano, sendo assim é necessário que penetre no interior da célula bacteriana para que possa exercer sua função. Esse transporte ocorre sem gasto de energia, por meio da interação do aminoglicosídeo com a superfície celular (TAVARES, 2001).

3.7.4 Quinolonas

De acordo com Silva e Hollembach (2010) diferente das primeiras classes de antibacterianos que foram obtidos de forma natural a partir de microrganismos que primeiramente desenvolveram a substancia, as quinolonas começaram a ser descobertas em 1949, através da degradação de alguns alcaloides sintetizando o ácido carboxílico, cuja molécula é estruturalmente semelhante as quinoleínas. Em 1962, um derivado foi produzido sinteticamente a partir da manipulação da clororquina, o ácido nalidixico, desde então novos componentes vem sendo produzidos agregando ao grupo das quinolonas.

Figura 3: Representação de uma molécula de quinolona.



Fonte: Química nova

As quinolonas agem a no microorganismo a partir da inibição do ácido desoxirribonucleico (DNA) girase, que é uma enzima fundamental para sobrevivência da bactéria, o DNA girase torna-se a molécula de DNA compacta e ativa, ocupando grande espaço no interior da bactéria levando-a morte.

3.7.5 Sulfonamidas

A história das Sulfonamidas deu início no uso de corantes nomeado como Protosil sendo testados em camundongos com infecções estreptocócicas, os resultados clínicos foram favoráveis, mas foi observado que in vitro a molécula não tinha atividade, quando Fuller, em 1937 comprovou que a atividade da substancias se dava pela liberação no corpo de p-

aminobenzeno sulfonamida, na época muitos químicos modificaram e aprimoraram a molécula. As sulfonamidas tem amplo espectro de ação antimicrobiana agindo contra uma variedade de bactérias através da inibição da síntese do ácido fólico que é fundamental para sobrevivência da mesma. A molécula é um análogo estrutural antagônico competitivo do ácido para -aminobenzóico (PABA), impedindo que as bactérias o utilizem para sintetizar o ácido fólico (HOFF, 2008).

3.8 USO INADEQUADO DE ANTIMICROBIANO EM SAÚDE PÚBLICA

Em conformidade com Feltrin (2007), resíduos de antibiótico em alimentos levantam uma grave preocupação com relação à saúde humana devido aos problemas que podem gerar como desequilíbrio da microbiota intestinal, efeitos teratogênicos, cepas mais resistentes, hipersensibilidade, como em cerca de 5 a 10% da população apresenta hipersensibilidade a penicilina, desencadeando quadros alérgicos ao ingerir 1ppb da substancia. A problemática da ingestão de bactérias mais resistentes através de alimentos oriundos de animais, está relacionada a predisposição de causar manifestações patológicas, caso sejam capazes de driblar o sistema imune do organismo (PALERMO NETO; ALMEIDA, 2006).

As reações de hipersensibilidade geralmente são caracterizadas por dermatites, rinites, prurido e asma brônquica, sendo a Penicilina o de maior potencial alergênico, mas as sulfonamidas, tetraciclinas e estreptomicinas também podem causar. As reações de toxicidade podem ser causadas por antibióticos com potencial carcinogênico, este que é determinado sendo avaliado em animais de laboratório, onde o uso gera aparecimento de tumores e alterações hematológicas (BRITO; LANGE, 2005).

Outro risco considerável é o consumo de leite contaminado com resíduos de antimicrobiano além do limite máximo por gestantes, sabendo-se que algumas dessas substâncias tem efeitos teratogênicos e podem causar alterações no desenvolvimento ósseo do feto (PEZZA, 2006). Costa (1996), citou alguns antimicrobianos que tem potencial de toxicidade, como as

sulfonamidas que podem levar a hemólise no recém-nascido, além de desordens no sistema nervoso central, as tetraciclinas que causam alteração no desenvolvimento ósseo e quinolonas que geram anormalidades na formação de cartilagens. Quando se refere ao grupo de idosos e crianças na primeira infância, a ingestão diária desses alimentos com resíduos apresentam risco por eles apresentarem uma vulnerabilidade e serem mais sensíveis a concentrações menores que outras pessoas, podendo não apresentar sintomas logo após ingestão e sim consequências posteriores (SILVA et al., 2005).

Para as indústrias os resíduos desses fármacos irão interferir no crescimento bacteriano inicial para a elaboração de leites fermentados, queijos, por coagulação e maturação inadequada no decorrer da produção, além de propiciar odores desagradáveis no creme e na manteiga. Havendo pouca ou nenhuma alteração residual mesmo com o processo de pasteurização, intervindo no padrão de qualidade dos produtos oferecidos (BRITO, 2005). Um eficiente controle no uso destes medicamentos depende primordialmente de uma mudança no manejo que são de responsabilidade do produtor e seus funcionários. A problemática referente a resistência bacteriana aos antimicrobianos já é discutida extensivamente e se dá pelo uso indiscriminado e inadequado do arsenal de fármacos que abrange esse grupo, desde as drogas clássicas as mais recentes já apresentam um grau de ineficiência no tratamento de algumas patologias (NASCIMENTO; MAESTRO; CAMPOS., 2001).

3.9 IMPACTOS CAUSADOS PELO LEITE COM RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS

Um grupo de substâncias que podem estar presentes no leite são os antimicrobianos, essa substância tem função de inativar ou inibir a atividade microbiana, se tornando, assim o uso de antibióticos em animais muito comum. Portanto, há diversas problemáticas que envolve o uso desses antibióticos, a principal delas é a industrialização do leite de vacas com uso desses medicamentos e o risco oferecido a saúde humana. Os perigos potenciais dos produtos lácteos à saúde humana, não caminha só em torno

dos resíduos antimicrobianos, eles envolvem também às falhas de pasteurização, consumo de leite cru ou de produtos fabricados sem tratamento térmico, contaminação dos produtos lácteos por patógenos resistentes aos processamentos utilizados, contaminação química ou ainda, as zoonoses (RUEGG, 2003).

Segundo a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO, s.d) a contaminação dos alimentos por substâncias químicas de risco é motivo de alerta para a saúde pública em todo o mundo, sendo outro problema preocupante diante o comércio internacional. Para a indústria o principal problema em uso de antimicrobianos é a inibição da cultura láctea utilizada na fabricação de bebidas fermentadas, queijos, iogurtes, impedindo a obtenção desses produtos ou degradando a qualidade. Outro fator relevante é que a presença de antimicrobianos no leite favorece a multiplicação de microrganismos indesejáveis como os coliformes e bactérias de putrefação, que se desenvolvem em pH próximo à neutralidade, além disso, o uso de antibióticos promove formação de odores desagradáveis na obtenção de manteiga e creme, o que desfavorece o produto final.

A pasteurização traz pouco ou nenhum efeito sobre os antimicrobianos no leite. Pesquisadores relatam que os antimicrobianos resistem aos métodos de processamento e conservação do leite, como as altas e baixas temperatura, desta forma a pasteurização do leite não determina a presença ou ausência de antimicrobianos (MEDEIROS et al.,1999). Foi realizada uma pesquisa por Schenck e Frieman (2000) onde foram avaliadas a estabilidade da ampicilina no leite sob a temperatura de 4°C durante seis dias e concluíram que não foi observado alteração no resíduo de ampicilina. Corroborando com esse estudo, Brito e Dias (1998) e Medeiros et al. (1999), afirmam que pasteurização e a ultrapasteurização (UHT), não inativam os resíduos de antimicrobianos presentes no leite. A fervura foi capaz de inativar até 50% das penicilinas e 66% das estreptomicinas, mas não demonstrou qualquer alteração sobre o cloranfenicol. No estudo realizado por ROCA et al. (2010), ele concluiu que o grupo de antibiótico das quinolonas são bastante resistentes a diversos tratamentos térmicos. No que se refere ao problema de saúde pública, a ingestão de resíduos de antibióticos no leite pode ocasionar sérios problemas ao homem, estando relacionado às reações toxicológicas,

hipersensibilidade e possível choque anafilático, desequilíbrio da flora intestinal e discrasias sanguíneas. As reações alérgicas descritas se manifestam com erupções eczematosas ou vesiculares e erupções em locais como a boca e pele, rinite ou asma brônquica. Além do risco a saúde pode ser ditado a seleção de cepas bacterianas mais resistentes no meio e transmissão para as gerações futuras (SILVA, 2012).

Segundo os autores Pessanha e Gontijo filho (2001) e Barberio et al. (2002), a resistência bacteriana diante os antimicrobianos tem aumentando significativamente, pelo uso incorreto ou indiscriminado de antibióticos tanto na medicina humana, quanto animal. Uma vez que o microrganismo resiste ao meio ele pode circular e se disseminar por período que vai de um a três anos.

Reações tóxicas estão diretamente ligadas a uso de antimicrobianos com potencial carcinogênico, ou seja, foram estudados durante um período de tempo dentre animais de laboratório e foi detectado desenvolvimento de tumores, como por exemplo a sulfametazina e nitrofuranos ou apresentar alterações hematológicas como no caso do cloranfenicol. Em virtude desse fato o tratamento com esses antibióticos foi proibido para uso veterinário em animais de produção no Brasil, através da Portaria Ministerial nº 448, publicada em 10 de setembro de 1998, pelo MAPA, (lei revogada pela Instrução Normativa nº 09 de 27 de junho de 2003, porém ainda proíbe o uso do cloranfenicol e nitrofuranos), por se considerar que resíduos potenciais na carne, leite e ovos, oferecem riscos para a saúde pública (BRASIL, 1998; BRASIL, 2003).

3.10 RESISTÊNCIA BACTERIANA E ALARDE NA SAÚDE PÚBLICA

Quando se fala sobre questões de saúde pública, tem se discutido repetidamente sobre os riscos à saúde humana decorrente da resistência bacteriana e o aparecimento de microrganismos multirresistentes. A possibilidade de terapias com fármacos para combater as doenças infecciosas demonstrou melhoras significantes e diminuição de mortalidade e morbidade em consideráveis taxas, possibilitando que a medicina evoluísse.

Contudo, a ampliação do mau uso dessas drogas gera um transtorno relacionado a capacidade dos microrganismos a resistirem a ação do fármaco, representando um risco para a população pela diminuição nas opções de medicamentos eficazes disponíveis para tratamento de infecções, aumentar as complicações para pacientes hospitalizados, consequente o período de permanência hospitalar gerando mais custos para recuperação do paciente (COSTA, et al., 2012).

Em conformidade com Acurcio et al (2013), a crescente utilização de fármacos inibidores de crescimento bacteriano nos sistemas de produção pecuária e também de utilização demasiada humana, compromete questões ambientais pela liberação dessas substâncias através do esgoto hospitalares, industriais e doméstico, decorrente descarte desses medicamentos não utilizados ou com validade expirada, ocasionando seleção natural de bactérias no ambiente, principalmente aquático.

Durante seis anos foram isoladas no Brasil amostras de Enterobacteriaceae, parte de um projeto de vigilância sobre bactérias gram-negativas que produzem beta-lactmases e são importantes no contexto medicinal veterinário e humano, sendo também avaliados a resistência desses microrganismos a Colistina (FERNANDES et al., 2016), um antibiótico que surgiu vislumbrando recurso contra pagotenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, caiu em desuso por apresentar efeito tóxico expressivo, como neurotoxicidade e nefrotoxicidade, porém atualmente está reemergindo como parte dos planos de uso, quando deparamos com patógenos extremamente resistentes a outras classes de antibiótico (MEDINA et al., 2017).

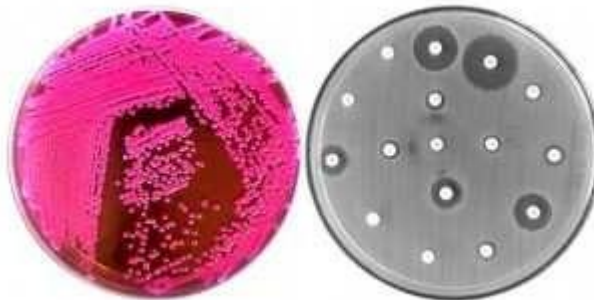
Entre 2014 e 2015 Fernandes et al. (2016) isolaram Enterobacteriaceae em 4.620 amostras oriundas de animais de produção, ração de frango, animais de companhia e não companhia, comida, infecção humana, sendo que desses 158 são oriundos de gado onde 22 foram positivas para resistência a Colistina. Em outras amostras foi possível identificar o Gene mcr-1 que é o responsável por causar resistência bacteriana a classe de antibióticos que tratam infecções geradas por bactérias multirresistentes.

A identificação desse gene no Brasil contribui para o aparecimento de bactérias mais resistentes aos antibióticos, expondo a população a risco de

vivenciar situação similar a fase pré-penicilina, onde doenças hoje consideradas comuns e de fácil tratamento levavam a óbito.

As cepas portando o gene *mcr-1* foram isoladas em humanos e animais de produção, propondo que essa cadeia de resistência esteja primariamente relacionada ao uso dos inibidores de crescimento bacteriano na alimentação dos animais e após abate seguindo nos produtos, derivados e ambiente (FERNANDES et al., 2016).

Figura 4 - Colônias de *Escherichia Coli* (a esquerda) e antibiograma da (a direita), em cada disco branco é um dos dezesseis antibióticos testados, a ausência do halo de inibição corresponde a resistência do microrganismo a droga. No caso a 11 das 16 drogas.



Fonte: Agência Fabesp

3.11 TESTES UTILIZADOS NA DETECÇÃO DE RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE

Atualmente existem diversos testes que avaliam de forma qualitativa e quantitativa a presença de antimicrobianos no leite. Nos anos 40, foi produzido o teste do disco de papel de filtro, onde um disco de papel de filtro é umedecido com a amostra de leite em questão e em seguida colocado sobre a superfície de um meio de cultura e introduzido com um microorganismo sensível, esse teste se fundamenta na propriedade geral que bactérias sensíveis são inibidas na presença dos antimicrobianos e na ausência o crescimento é evidenciado (BRITO, 2000).

Ainda que os testes microbiológicos tenham relevância na detecção de resíduos, ele tem limitações com relação a tempo de incubação, só havendo resultado do teste após duas a cinco horas. Foi então que a partir de 1970 surgiram novas técnicas com ação enzimática e radiológica que permite a identificação de resíduos de antibióticos como tetraciclinas, beta-lactâmicos, sulfonamidas, clorafenicol. Mais tarde foram desenvolvidos testes rápidos que facilitam detectar diversos antibióticos e suas classes específicas como, por exemplo, aminoglicosídeos, tetraciclinas, clorafenicol, beta-lactâmicos e sulfonamidas (TENÓRIO, 2007).

Variados testes tem aparecido no mercado baseados em inibição microbiana, enzimáticos, aglutinação em látex, receptores microbianos, radioimunoensaio, eletroforese, cromatografia gasosa e líquida. Recomenda-se a frequente monitoração da presença desses resíduos, usando como parâmetro os valores estabelecidos pela legislação vigente no Brasil e a internacional. O leite que apresenta níveis além do permitido de substâncias inibitórias é considerado indevido para uso, resultando em perda na produção. (RAMÍREZ et al., 2001).

Na atualidade, está à disposição comercial variados testes rápidos relativamente baratos, de fácil realização, sem necessidade de treinamento, material sofisticado e instrumental específico, possibilitando a análise de uma quantidade considerável de amostras num curto período de tempo. Entre esses testes estão os que se baseiam em inibição do crescimento bacteriano, usa-se um indicador ácido-base que aponta se houve ou não multiplicação bacteriana, quando apresenta crescimento o pH da amostra se torna mais ácido e há alteração na coloração. Portanto, se a amostra tiver acúmulo de antibiótico superior ao limite de detecção do teste em questão, o crescimento bacteriano será inibido e não haverá alteração de pH, conseqüente não alteração da coloração como BR-Test (Brilliant Black Reduction Test), nas versões BR-Test Blue Star e BR-Test AS1, Charm Farm Test, Charm inhibition assay, Delvotest-P, Delvotest-SP, Copan® ATK P e S Microplate e Single (FONSECA; SANTOS, 2000).

Existem também testes que se fundamentam na afinidade específica que o antibiótico tem por determinados sítios de receptores na parede celular das bactérias como Charm Cowside Test, Charm I Test e Charm II Test.

Testes fundamentados no método ELISA são amplamente utilizados por serem sensíveis e de rápida execução como o CITE Probe® (específicos para tetraciclina e gentamicina), CITE® Sulfa-trio (para sulfametazina, sulfatiazol, sulfametazina)⁵; Lactek (para betalactâmicos, sulfametazina e gentamicina); Penzyme®, Snap™ (para betalactâmicos e tetraciclina) (MORAIS et al, 2010).

Tabela 1 - Kits para pesquisa de resíduos de antimicrobianos no leite.

Princípio do Teste	Nome do Teste
Inibição de crescimento microbiano	Teste do Disco BR-Test (Brilliant Black Reduction Test); BR-Test Charm Farm Test, Charm inhibition assay Delvotest-P, Delvotest-SP Copan® ATK P e S Microplate; Copan® ATK P e S
Receptor	Charm Cowside Test; Charm I Test, Charm II Test
Ligação à proteína	CITE Probe (β-lactâmico)
ELISA	CITE Probe® (Tetraciclina); CITE Probe® Lactek (Beta-lactâmicos); Lactek (sulfametazina); Signal (gentamicina); Signal (sulfametazina); Signal
Enzima	Penzyme® Snap™ (Beta-lactâmicos); Snap™ (tetraciclina) Método de bioluminescência

Fonte: Costa (1996)

3.11.1 Teste de inibição de crescimento microbiano

De acordo com Brito (2000), esses testes se fundamentam na propriedade que antibióticos inibem bactérias sensíveis, a amostra de leite é disposta junto ao microorganismo num meio de crescimento favorável e após período de incubação se não houver substância antimicrobiana na amostra

haverá crescimento evidenciado, tanto pela produção de ácido, redução de corantes ou camada visível de crescimento. Caso contrário, na presença de resíduos de antibiótico nota-se inibição ou diminuição de multiplicação bacteriana. Antes da realização do teste no leite cru, deve-se aquecer a amostra a 82°C por cerca de dois minutos para controlar substâncias naturais inibitórias.

Esse tipo de teste não propicia a quantificação e especificidade do resíduo que promove a inibição do crescimento, portanto a junção de determinadas substâncias à amostra positiva permite fazer algumas identificações, como por exemplo a adição de ácido p-amino benzoico confirma a presença de Sulfonamidas. O acréscimo de penicilinase oportuniza a confirmação da substância ser Penicilina. Outras bactérias como *Streptococcus thermophilus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Sarcina lutea*, *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus* que formam cultura mista de bactérias do iogurte, são utilizadas em testes de inibição (SILVA, 2013)..

3.11.2 Testes imunológicos com base em receptores e enzimas

Mesmo que os testes microbiológicos tenham evidência na detecção de resíduos antibióticos, estes apresentam algumas restrições por precisarem de tempo para demonstração de resultados. Subsequentemente desenvolveram testes mais rápidos que viabilizam resultados dentro de 15 minutos ou até menos, além de apresentar especificidade a determinadas classes de antimicrobiano como beta-lactâmicos, macrolídeos, sulfonamidas, aminoglicosídeos, tetraciclina e clorafenicol (BRITO, 2000).

No meio destes testes que são fundamentados em reconhecimento antimicrobiano por reação enzimática ou ligação com receptores específicos. Os testes imunológicos são baseados na reação antígeno (antibiótico) com um anticorpo específico, esses anticorpos se ligam ao resíduo do antimicrobiano quando há presença na amostra. Alguns testes que seguem essa linha empregam a técnica ELISA, havendo alteração de cor quando a amostra é positiva (FOLLY; MACHADO 2001).

Nos testes de reconhecimento por ligação em receptores específicos ou na reação com enzimas, os receptores são inseridos na amostra com um antibiótico em questão, quando não há presença desse antibiótico os sítios são ocupados pelo antibiótico adicionado, mas quando a amostra apresenta resíduos, estes se ligarão aos receptores. No total o número de sítios ocupados pela droga não marcada será proporcional à quantidade de antibiótico na amostra (MACEDO; FREITAS, 2009).

Além dos testes citados anteriormente, existem outros métodos para detecção de resíduos no leite por eletroforese, biorradiografia, cromatografia líquida e gasosa em camada fina ou líquida de alto desempenho (HPCL), porém não são empregados na rotina por serem mais laboriosos e dependerem de pessoas capacitadas, equipamentos específicos, em alguns métodos é necessário desproteinizar e desengordurar o leite antes de ser avaliado, permitindo identificar e quantificar o antibiótico presente na amostra, sendo mais utilizados em casos especiais que necessite de confirmação (BRITO, 2000).

3.12 PESQUISA SOBRE CONTAMINAÇÃO RESIDUAL DE ANTIBIÓTICO NO LEITE

Em 2012, Vieira et al quantificou a partir de testes de ensaios imunoenzimáticos de leite tipo B comercializado no estado do Pará no período de março a outubro de 2008, recolhido pela Secretaria de Saúde do Estado do Pará, onde 15/79 (19%) amostras estavam contaminadas por antibióticos, das quais 6/15 (40%) apresentavam contaminação por Clorafenicol, 3/15 (20%) por tetraciclinas, 3/15 (6,7) por estreptomicina, 2/15 (13,3%) por beta-lactâmicos, 1/15 (6,7%) por gentamicina, além de três amostras de leite que apresentavam contaminação por dois antimicrobianos simultaneamente.

Sousa et al. (2012), analisaram 30 amostras de leite tipo “C” no Laboratório de Química de Alimentos da Faculdade de Tecnologia CENTEC, estado do Ceará, no período de setembro a dezembro de 2009, onde foram utilizados Kit ECLIPSE 50®, sendo detectada qualitativamente a presença antibióticos em 23/30 (76,7%).

No ano de 2010, entre os meses de abril e novembro foram avaliadas 992 amostras de leite sendo 441 de leites crus, 327 leites pasteurizados e 224 leites UHT, todos produzidos no estado de Goiás, por detecção qualitativa de resíduos por inibição de crescimento microbiano, com o Kit Delvotest® SP-NP foi possível observar a contaminação em 84/992 (8,47%) amostras, sendo 53/84 (63,09%) leite cru, 19/84 (22,63%) de pasteurizado, 12/84 (14,28%) de UHT (SILVA, 2011).

Segundo Magnavita (2012), nas regiões Sul e Sudoeste do Estado da Bahia, foram detectadas dentre 240 amostras de leite pasteurizado de 20 marcas diferentes, comercializadas no período de novembro de 2010 a outubro de 2011, 19/240 (7,9%) de positividade para antimicrobianos presentes nas amostras acordo com o Delvotest® SP-NT.

Segundo Souza et al (2017) havia 6/112 (6,72%) amostras de leite contaminadas por resíduos de antimicrobiano oriundas de seis municípios pertencentes ao estado do Rio Grande do Norte no mês de novembro de 2012.

Em conformidade com Dias et al. (2015) no período de maio a setembro de 2013 foram avaliadas amostras de leite de 11 municípios da bacia leiteira de Rondônia através de testes enzimáticos SNAP duo Beta-Tetra ST que fazem ligação de receptores para detecção de Penicilina, Beta-lactâmicos e Tetraciclina, onde foram detectados resíduos de antimicrobiano em 32/262 (12,2%), sendo 15/32 (5,7%) tetraciclina, 15/32 (5,7%) beta-lactâmicos e 2/32 (0,8%) positivo para os dois princípios.

Motta et. al. (2015), recolheu amostras na bacia leiteira do sudoeste do estado de São Paulo e realizou alguns testes para avaliar a qualidade do leite fornecido, entre eles o de detecção de resíduos de antibiótico, das 100 amostras de leite informal analisadas entre junho de 2013 a julho de 2014, 59/100 reagiram de forma positiva ao Delvotest SP-NT.

Entre os meses de maio e agosto de 2014, Ebrin et al. (2016), analisaram 21 amostras de leite do município de Itaqui, no Rio Grande do Sul, usando o método imunoenzimático para determinação de resíduos do teste SNAP®duo ST, onde foram detectadas presença de tetraciclina em 5/21 (23,8%).

Entre maio e julho do ano de 2015, 71 amostras de leite cru oriundos de tanques de refrigeração na região do município de Marília-SP, foram testadas com o Kit Eco Teste BT que é sensível a classe de Beta-lactâmicos e tetraciclina, onde 9/71 (12,7%) apresentavam contaminação por Beta-lactâmicos (LIMA COSTA et al., 2017).

Segundo Aguiar et al (2016), foram analisadas 15 amostras de leite oriundas de tanques individuais e coletivos de refrigeração em Alegre- ES, durante o período de agosto a dezembro de 2015, utilizando teste eclipse 50®, dessas amostras 4 (26,7%) se mostraram positivas.

3.13 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

As Boas Práticas de Fabricação são consideradas um conjunto de normas empregadas em produtos, processos, serviços e edificações, que visa a promoção e certifica a qualidade e a segurança do alimento. Esse conjunto de processos no país é ditado por normas de BPF e são legalmente regidas por portarias que são empregadas nas indústrias (SILVA et al., 2018).

A qualidade da matéria-prima, dos equipamentos e das instalações, as condições higiênicas do ambiente de trabalho, as técnicas de manipulação dos alimentos, a saúde dos funcionários são pontos relevantes a serem avaliados na produção de alimentos seguros e de qualidade e devem ser considerados nas BPF (TAKEO et al., 2011).

Na produção de Leite as boas práticas de fabricação asseguram que o leite seja produzido por animais saudáveis e de forma responsável em comparação aos requisitos de bem-estar animal, as perspectivas econômicas, sociais e ambientais. É importante ressaltar que o processo de implantação das BPF pode ser dividido em três partes. Na primeira, é elaborado e adotado um Manual de Boas Práticas de Fabricação. Na segunda, é realizado um treinamento, com a equipe de trabalho, para haver uma adaptação e reciclagem. Na terceira parte, é realizada uma verificação e, medidas corretivas, previstas no Manual de BPF que são adotadas para corrigir qualquer desvio dos parâmetros definidos (SILVA et al., 2018; FAO e IDF, 2013). A implantação do sistema de BPF gera inúmeras vantagens às

agroindústrias, como melhor qualidade na produção e distribuição do seu produto, maior satisfação dos consumidores e conseqüentemente aumento da credibilidade, redução dos custos e garantia da segurança dos alimentos (FAO e IDF, 2013).

De acordo ao guia de boas práticas na pecuária de leite, a saúde animal e higiene na ordenha são os dois principais pontos a serem considerados na obtenção para um produto seguro e de qualidade, pois, primordialmente animais que produzem leite precisam ser sadios e ter um programa estabelecido de manejo sanitário para o rebanho. Com isso, esses programas favorecem que o rebanho não tenha resistência a doenças, trabalha-se em torno da prevenção de entrada de doenças na propriedade com estabelecimento de manejo sanitário do rebanho através da utilização de produtos químicos e medicamentos veterinários conforme orientação técnica (FAO e IDF, 2013).

No que se diz sobre manejo higiênico o leite deve ser ordenhado e armazenado sob condições adequadas. Os equipamentos utilizados na ordenha e no armazenamento do leite devem ser consideravelmente mantidos em boas condições. Para isso as boas práticas de fabricação estabelecem que o leite tenha garantia de rotina de ordenha para que não lesione os animais ou introduza contaminantes no leite, seja realizada em condições higiênicas sanitárias e seja manipulado adequadamente após a ordenha com intuito de minimizar a deterioração do leite e posteriormente seja armazenado sob refrigeração e condições higiênicas (SILVA et al, 2010).

É de extrema importância que os alimentos que chegam à mesa dos consumidores diariamente sejam inócuos e preservem a saúde humana. Desta forma, é necessário que o ambiente, assim como os animais e conseqüentemente os alimentos que são derivados sejam manuseados da melhor forma possível, impedindo que haja contaminações por meio físico, químico ou biológico (SILVA et al., 2010; SILVA et al., 2018).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O poder público em conjunto com a comunidade científica precisa avaliar o impacto causado pela utilização indiscriminada dos antimicrobianos na resistência dos microorganismos no Brasil e desta forma, orientar a população sobre o uso ponderado de antibióticos. Tornando acessível essa informação ao produtor, que ao invés de sanar o problema, o uso acentuado dessas drogas além de ser danosa a saúde humana é também prejuízo, visto que o leite contaminado não tem serventia para laticínios e a pasteurização não inibe as substâncias. Trabalhar com a informação pode evitar uma situação irreversível, futuramente.

5 REFERÊNCIAS

ACURCIO, et al. (Org). **Medicamentos: políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia**. 1.ed. Belo Horizonte, 2013. 319 p.

AGUIAR, G. S. et al. Avaliação de antibiótico em leite cru refrigerado. **Revista Univap**, v. 22, n. 40, p. 882, 2017.

ARCURI, E.; et al. **Testes de Qualidade**. Agência de Informação Embrapa. Disponível em:<http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Agencia8/AG01/arvore/AG01_189_21720039246.html >Acesso em: 9 junho. 2019.

ASSIS, A. A. et al. Prevalência e etiologia da mastite bovina em municípios da região do Caparaó/ES. **Revista Acadêmica: Ciência Animal**, v. 15, n. Suppl 2, p. 285-286, 2017.

BARBERIO, A.; GIELT, H.; DALVIT, P. *In vitro* sensibilidade aos antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* e coliformes isolados de mastite bovina na região do Veneto, Itália, no período de 1996-1999. **Revista Nappama**, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 3-10, 2002.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento – MAPA. Regulamento de inspeção industrial e sanitária de produtos de origem animal (RIISPOA). Decreto nº 30.691 de 29 de março de 1952, alterado pelo Decreto nº 1.255 de 25 de junho de 1962. **Diário Oficial da União**, 7 jul. 1952

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Portaria nº 448, de 10 de setembro de 1998. Dispõe sobre a proibição de fabricação, importação, comercialização e o emprego de preparações farmacêuticas de uso veterinário, de rações, e de aditivos alimentares contendo cloranfenicol, furazolidona e nitrofurazona, em animais cujos produtos sejam destinados à alimentação humana. **Diário Oficial da União**, Brasília, 11 set. 1998. Seção 1, p.38.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa no 42, de 20 de dezembro de 1999**. Brasília-DF, 1999.

BRASIL. 2002. 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. Brasília-DF, 18 set. 2002.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA. Regimento Interno da Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria Nº 45, de 22 de março de 2007. Disponível em: <http://extranet.agricultura.gov.br/sislegisconsulta/servlet/VisualizarAnexo?id=13>

106. Acesso em: 19 junho de 2019.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 76, de 26 de novembro de 2018**, Brasília-DF, 2018a.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 77, de 26 de novembro de 2018**. Brasília-DF, 2018b.

BRASIL. **Resolução RDC nº 253, de 16 de setembro de 2003**. Cria Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal - PAMVet. Diário Oficial da União, Brasília-DF, p. 90-91, 18 set. 2003.

BRITO, J.R.F.; DIAS, J.C. **Qualidade do leite**. Juiz de Fora: EMBRAPA – CNPGL. Tortuga, 1998. 98 p.

BRITO, M.A.V.P. **Resíduos de antimicrobianos no leite**. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, 2000. 28 p. (Embrapa Gado de Leite. Circular técnica, 60.

BRITO, J.R.F; BRITO, M. A.V.P. **Mastite bovina**, São Paulo: Manole, 2000, p. 114- 129.

BRITO, M. A. V. P. **Resíduos de antimicrobianos no leite**. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, 2005.

BRITO, M.A.V.P. **Resíduos de antimicrobianos no leite**. Juiz de Fora, MG: Embrapa Gado de Leite, 2000.

BRITO, M.A.V.P.; LANGE, C.C. 2005. **Resíduos de Antibióticos no leite**. **Juiz de Fora**: EMBRAPA Gado de Leite. 3p. (Comunicado Técnico, 44).

CARVALHO, Glauco Rodrigues. Indústria de laticínios no Brasil. In: STOCK, Lorildo Aldo et al. (Ed.). **Competitividade do agronegócio do leite brasileiro**. Brasília: Embrapa Informação e Tecnologia, 2011. 326 p.

CODEX ALIMENTARIUS. **Maximum residue limits (MRLS) and risk management recommendations (RMRS) for residues of veterinary drugs in foods**. 2015. 41p.

COSTA, A.L.P. **Resistência bacteriana aos antibióticos: uma perspectiva do fenômeno biológico, suas consequências e estratégias de contenção**. 63 f. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biologia) – Curso de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, UNIFAP, Macapá, 2016.

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

DIAS, J. A.; ANTES, F. G.; DE QUEIROZ, R. B. Fatores de risco associados à ocorrência de resíduos de antibióticos em leite total de

rebanhos leiteiros da microrregião de Ji-Paraná do estado de Rondônia. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DO LEITE, 13.; WORKSHOP DE POLÍTICAS PÚBLICAS, 13.; SIMPÓSIO DE SUSTENTABILIDADE DA ATIVIDADE LEITEIRA, 14., 2015, Porto Alegre. **Anais...** Brasília-DF : Embrapa, 2015. 1 CD-ROM. (Embrapa Gado de Leite. Documentos, 184.).

DURR, J.W.; FONTANELLI, R.S.; BURCHARD, J.F. Fatores que afetam a composição do leite. In: KOCHANN, R.A.; TOMM, G.O.; FONTANELLI, R.S. **Sistemas de produção**

EBRIN, A. T. et al. Resíduos de antibióticos no leite comercializado informalmente em itaquí-rs. **Anais** do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão, v. 7, n. 2, 2016.

FELTRIN, C.W. et al. Quantificação de sulfadimetoxina em leite por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**, v.30, p.80-82, 2007.

FERNANDES, Mirian R. et al. A disseminação silenciosa de *Escherichia coli* resistentes à colistina na América do Sul pode contribuir para a disseminação global do gene *mcr-1*. *Euro Surveill.* V. 21, n. 17, p. 28, abril., 2016.

FAO e IDF. **Guia de boas práticas na pecuária de leite. Produção e Saúde Animal.** Diretrizes. 8. Roma. 2013. 41p.

FOLLY, M. M.; MACHADO, S. C. A. Determinação de resíduos de antibióticos, utilizando-se métodos de inibição microbiana, enzimático e imunoenensaio no leite pasteurizado comercializado na região norte do estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Ciência Animal**, v.31, n.1, 2001.

GONZÁLEZ, Félix HD; NORO, Giovani. Variações na composição do leite no subtropical brasileiro. **Qualidade do leite bovino: variações no trópico e no subtropical**, p. 11, 2011.

HOFF, R. B. **Análise de resíduos de sulfonamidas em alimentos por eletroforese capilar e espectrometria de massas.** 134f. 2008. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) , UFRS, Porto Alegre, 2008.

JESUS, R. A.; COUTINHO, C. A. Uso de medicamentos homeopáticos para o tratamento da mastite bovina: Revisão. **PUBVET**, v. 12, p. 130, 2017.

JUNTOLLI, F. V. A pecuária de leite no Brasil: cenários e avanços tecnológicos. **Brasília, DF: Embrapa**, 2016.

MACEDO, L. C. S.; FREITAS, J. A. Ocorrência de resíduos de antimicrobianos em leite. **Rev. ciênc. agrár., Belém**, n. 52, p. 147-157, 2009.

MAGNAVITA, A. P. A. **Avaliação das características físico-químicas e da presença de resíduos de antimicrobianos em leite pasteurizado nas regiões sudoeste e sul bahiano.** 68f. 2012. Tese de Doutorado.

MARTINS, P. F.; ANDRADE, H. V. Identificação de resíduos de antibióticos na recepção de leite cru pré-beneficiado como perigo potencial para implantação do plano APPCC em laticínios. **FAZU em Revista**, n. 08, 2012.

MEDEIROS, N.G.A.; CARVALHO, M.G.X.; LEITE, E.O.; PEREIRA, J.M.; PONTES, M.P.S. Detecção de antibióticos no leite "in natura" consumido no 73 município de Patos-PB. In: CONGRESSO PERNAMBUCANO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 4., 1999, Recife. Anais... Recife: SPEMVE, 1999. p. 225-226.

MENDES, M. H. A. F. Produção higiênica do leite: boas práticas agrícolas. **Pós-graduação em Higiene e Inspeção de Produtos de Origem Animal, Universidade Castelo Branco, Brasília, 2006.**

MOTTA, R. G. et al. Indicadores de qualidade e composição de leite informal comercializado na região Sudeste do Estado de São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, n. 5, p. 417-423, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/128432>

MORAIS, C. M. Q. et al. Presença de resíduos de antibióticos em leite bovino pasteurizado. **Revista Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.30, supl.1, 2010.

MORITZ, Fábio; MORITZ, Cristiane Mengue Feniman. Resistência aos antimicrobianos em *Staphylococcus* spp. associados à mastite bovina. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 3, n. 2, p. 132-136, 2017.

MORETTO, J. H. A.; AMBIEL, A. C.; MACEDO, V. P.; SILVA, A. P. A.; RINALDI, P. L. F. Qualidade do leite bovino no período das águas e das secas. **Pubvet**, v.2, n.35, 2008. Disponível em: http://www.pubvet.com.br/artigos_det.asp?artigo=60 Acesso em: 15 de junho 2019

MOTA, R. A. *et al.* Utilização Indiscriminada de Antimicrobianos e sua Contribuição à Multirresistência Bacteriana. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 465-470, 2005.

MÜLLER, Ernst Eckehardt et al. Qualidade do leite, células somáticas e prevenção da mastite. **Simpósio sobre Sustentabilidade da Pecuária Leiteira na Região Sul do Brasil**, v. 2, n. 2002, p. 206-217, 2002.

NASCIMENTO, G. G. F.; MAESTRO, V.; CAMPOS, M. S. P. Ocorrência de resíduos de antibióticos no leite comercializado em Piracicaba, SP. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.14, n. 2, p. 119-124, mai./ago. 2001

NERO, L. A. et al. Organofosforados e carbamatos no leite produzido em quatro regiões leiteiras no Brasil: ocorrência e ação sobre *Listeria monocytogenes* e *Salmonella* spp. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 1, p. 201-204, 2007.

- NORO, G.; GOZÁLEZ, F.H.D.; CAMPOS, R.; DÜRR, J.W. **Fatores ambientais que afetam a produção e a composição do leite em rebanhos assistidos por cooperativas no Rio Grande do Sul.** Revista Brasileira de Zootecnia, v.35, n.3, p.1129-1135, 2006.
- NUNES, G.F.M.; DE PAULA, A.V.; CASTRO, H.F. Modificação bioquímica da gordura do leite. **Química Nova**, v.33, n.2, p.431-437, 2010.
- OLIVEIRA, J. F. P.; CIPULLO, J. P.; BURDMANN, E. A. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 21, n. 4, p. 444-452, 2006.
- PALERMO NETO, J. P.; ALMEIDA, R. T. Antimicrobianos como Aditivos em Animais de Produção. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- PEREIRA, Elene Cristina et al. Tetraciclina e gliciliclinas: uma visão geral. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 700-706, 2010.
- PESSANHA, R.P.; GONTIJO FILHO P.P. Uso de antimicrobianos como promotores de crescimento e resistência em isolados de *Escherichia coli* e de Enterobacteriaceae lactose-negativa da microflora fecal de frangos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** [online], v. 53, n. 1, 2001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352001000100018&script=sci_arttext. Acesso em: 20 junho 2019
- PEZZA, L.; et al. Determinação simultânea de resíduos de cloranfenicol, tianfenicol e florfenicol em leite bovino por cromatografia eletrocínética micelar. **Quim. Nova**, Vol. 29, No. 5, 926-931, 2006.
- PHILPOT, W.N.; NICKERSON, S.C. **Mastitis: Counter Attack**. Naperville: Babson Bros, 1991. 150p.
- RADOSTITS, O.M; GAY, C.C; BLOOD, W.C; HEMCHELIFF, K.W. **Clínica Veterinária – Um tratado de doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Eqüinos**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p. 541-621.
- REBHUN, W.C. **Doenças do Gado Leiteiro**. São Paulo: Editora Roca, 2000. 642p.
- ROCA, M.; CASTILLO, M.; MARTI, P.; ALTHAUS, R.L.; MOLINA, M.P. Effect of Heating on the Stability of Quinolones in Milk. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** [online], v. 58, n. 9, p. 5427–543, 2010. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf9040518>. Acesso em: 20 junho 2019.
- RODRIGUEZ, Jorge Alberto Molina et al. Programa de controle de qualidade do leite pasteurizado tipo C comercializado no Estado da Paraíba. 1995.
- ROESCH, M et al. Comparison of Antibiotic Resistance of Udder Pathogens in

Dairy Cows Kept on Organic and on Conventional Farms. **J. Dairy Science**. v. 89. 2006.

RUEGG, Pamela L. Investigation of mastitis problems on farms. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 19, n. 1, p. 47-73, 2003.

SCHENCK, Frank J.; FRIEDMAN, Sharon L. The effect of storage at 4 C on the stability of ampicillin residues in raw milk. **Food Additives e Contaminants**, v. 17, n. 8, p. 675-677, 2000.

SILVA, J.M.B.; HOLLEMBACH, C.B. Fluoroquinolonas versus resistência bacteriana na medicina veterinária. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.77, n.2, p.363-369, 2010.

SILVA, Livia Cavaletti Correa da.. **Capacidade de detecção de adulteração e suficiência das provas oficiais para assegurar a qualidade do leite pasteurizado**. 2013.

SILVA, Ricardo Mendes da et al. Colimetric index and virulence genes *iss* and *iutA* in *Escherichia coli* isolates in cellulitis of poultry carcasses under sanitary inspection. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 19, n. 4, p. 371-380, 2018.

SILVA, R. M.; SILVA, R. C.; RIBEIRO, A. B. Resíduos de Antibióticos em Leite. **SaBios: Rev. Saúde e Biol.**, v.7, n.1, p.30-44., 2012.

SILVA, T. S. et al. **Qualidade do leite produzido no estado de Goiás- ocorrência de resíduos de antimicrobianos e acidez titulável**. 96f. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade Federal de Goiás. 2011.

SPINOSA, H.S.; TÁRRAGA K.M. 2014. **Considerações Gerais sobre os Antimicrobianos**. In: SPINOSA HS et al. *Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.409-417.

SOUZA, L. B. et al. Resíduos de antimicrobianos em leite bovino cru no estado do rio grande do norte. **Ciência Animal Brasileira**, v. 18, 2013.

SOUSA, E. P. Resíduos de antibiótico em amostras de leite pasteurizado tipo c comercializado na região cariense Antibiotic residues in milk samples of type c pasteurized cariense marketed in the region. **Revista Verde**, v. 7, n. 2, p. 21-24, 2012.

SUÁREZ, Cristina; GUDIOL, Francesc. Antibióticos betalactâmicos. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 27, n. 2, p. 116-129, 2009.

TAVARES W. Aminociclitéis aminoglicosídeos. In: Tavares W, ed. **Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos**. São Paulo:Atheneu;2001. p.573-626.

TAKEO MATSUBARA, M. et al. Boas práticas de ordenha para redução da contaminação microbiológica do leite no agreste Pernambucano. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 32, n. 1, 2011.

TENÓRIO, C. G. M. S. C. **Avaliação da eficiência do teste copan (microplate e single) na detecção de resíduos de antimicrobianos no leite**. 2007. 59p.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – UFMG, 2007.

TOZZETTI, D. S. et al. Prevenção, controle e tratamento das mastites bovinas– revisão de literatura. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, v. 6, n. 10, 2008.

VIEIRA, W.J. T. S. et al. Detecção de resíduos de antibióticos em amostras de leite pasteurizado do Estado do Paraná, Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 33, n. 2, 2012.

ZOCCAL, Rosangela; ASSIS, Airdem Gonçalves de; EVANGELISTA, Silvio Roberto de Medeiros. Distribuição geográfica da pecuária leiteira no Brasil. **Revista de Política Agrícola**, v. 15, n. 4, p. 47-58, 2006.