



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL  
CAMPUS DE ENGENHARIA E CIÊNCIAS AGRÁRIAS - CECA  
UNIDADE EDUCACIONAL DE VIÇOSA  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**CAMILA SILVA FERREIRA  
ELIZABETH DOS SANTOS VOSS**

**RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS EM CARNE E LEITE DE ORIGEM BOVINA NO  
BRASIL E SEU IMPACTO PARA A SAÚDE ÚNICA**

Viçosa - AL  
2024

CAMILA SILVA FERREIRA  
ELIZABETH DOS SANTOS VOSS

**Resíduos de antibióticos em leite e carne de origem bovina no Brasil e seu  
impacto para a saúde única**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial para  
obtenção do título de bacharel em  
Medicina Veterinária pela Universidade  
Federal de Alagoas.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dra. Karla Patrícia  
Chaves da Silva.

Viçosa - AL  
2024

**Catalogação na fonte  
Universidade Federal de Alagoas  
Biblioteca Polo Viçosa**

Bibliotecário Responsável: Stefano João dos santos

T693r      Torres, Ian Levi Nunes

Resíduos de antibióticos em carne e leite de origem bovina no Brasil e seu impacto para a saúde única / Camila Silva Ferreira, Elizabeth dos Santos Voss - 2024.

51f. ; il.

Trabalho de conclusão de curso (Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Alagoas, Campus Ceca, Polo Viçosa, 2024.  
Orientação: Prof. Prof.<sup>a</sup> Dra. Karla Patrícia chaves da Silva.

Inclui bibliografia.

1. Farmacos. 2. Carne bovina. I. Voss, Elizabeth dos Santos  
CDU: 631.95

## Folha de Aprovação

CAMILA SILVA FERREIRA  
ELIZABETH DOS SANTOS VOSS

### **Resíduos de antibióticos em leite e carne de origem bovina no Brasil e seu impacto para a saúde única**

Trabalho de Conclusão de Curso  
submetido à banca examinadora do  
curso de Medicina Veterinária da  
Universidade Federal de Alagoas e  
aprovada em 10 de setembro de  
2024.

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** KARLA PATRICIA CHAVES DA SILVA  
Data: 04/10/2024 10:35:16-0300  
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Karla Patrícia Chaves da Silva

#### **Banca examinadora:**

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** BEATRIZ MARIA DE ALMEIDA BRAZ  
Data: 07/10/2024 19:23:19-0300  
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Beatriz Maria de Almeida Braz

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** JULICELLY GOMES BARBOSA MACEDO  
Data: 07/10/2024 16:58:37-0300  
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Julicelly Gomes Barbosa Macedo

## **RESUMO**

O leite e a carne são alimentos essenciais na dieta dos brasileiros, regulados por rigorosa legislação sanitária para garantir a segurança alimentar através da observação de suas características químicas, microbiológicas e físicas. Ambos enfrentam desafios relacionados aos resíduos de antibioticos, considerados adulterantes que tornam os produtos impróprios para consumo. Esses resíduos, frequentemente originados de mastite em vacas leiteiras ou do uso inadequado de medicamentos veterinários, pesticidas e outras drogas, representam sérios riscos à saúde, como reações alérgicas e resistência microbiana. Objetivou-se, através de uma revisão narrativa, apresentar as formas de uso, riscos e principais antibióticos usados na pecuária brasileira, que têm capacidade de deixar resíduos na carne e no leite, bem como abordar a legislação vigente no Brasil sobre o assunto e o impacto para saúde única desse uso descontrolado de medicamentos veterinários na pecuária brasileira. No Brasil, legislações estabelecem limites máximos de resíduos de antibióticos tanto para o leite quanto para a carne, sendo essencial o uso de métodos de análise qualitativos e quantitativos rigorosos para garantir a conformidade. Essas medidas são cruciais para manter a confiança dos consumidores ao oferecer alimentos seguros e de alta qualidade, abordando de maneira eficaz às preocupações relacionadas aos resíduos de antibióticos nas indústrias de laticínios e carne.

**Palavras-chave:** Antimicrobianos; Bactérias Multiresistentes; Saúde Humana; Medicamentos veterinários; Legislação.

## ABSTRACT

Milk and meat are essential foods in the Brazilian diet, regulated by stringent sanitary legislation to ensure food safety through the monitoring of their chemical, microbiological, and physical characteristics. Both face challenges related to antibiotic residues, which are considered adulterants making the products unfit for consumption. These residues, often originating from mastitis in dairy cows or from improper use of veterinary medicines, pesticides, and other drugs, pose serious health risks, such as allergic reactions and microbial resistance. This narrative review aimed to present the methods of use, risks, and main antibiotics used in Brazilian livestock that can leave residues in meat and milk, as well as address the current legislation in Brazil on this matter and the impact of uncontrolled use of veterinary medicines on Brazilian livestock. In Brazil, regulations set maximum residue limits for antibiotics in both milk and meat, making it essential to use rigorous qualitative and quantitative analytical methods to ensure compliance. These measures are crucial for maintaining consumer trust by offering safe and high-quality foods, effectively addressing concerns related to antibiotic residues in the dairy and meat industries.

**Keywords:** Antimicrobials; Multiresistant Bacteria; Human health; Veterinary drugs; Legislation.

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1	- Lista de antimicrobianos autorizados como aditivos melhoradores de desempenho.....	22
Quadro 2	- Tipos de testes para detecção de resíduos de antibióticos em produtos de origem animal.....	37
Quadro 3	- Interpretação dos resultados do teste de inibição de crescimento microbiano.....	38

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1	- Resíduos de antimicrobianos pelo PNCRC-2023 relacionados com os fármacos determinados na IN nº 162 de 01 de Julho de 2022.....	32
----------	--	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

Atm	Aditivos antimicrobianos
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCS	Contagem de Células Somáticas
CLA	Ácido Linoleico conjugado
CMT	California Mastitis Test
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
FAO	Food and Agriculture Organization
IARC	International Agency for Research on Cancer
IFA	Insumos farmacêuticos ativos
IN	Instrução Normativa
JEFCA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Kg	Quilograma
LANAGRO	Laboratórios nacionais agropecuários
LMRs	Limites Máximos de Resíduos
MAPA	Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento
Nº	Número
OIE	Organização Mundial para Saúde Animal

OMC	Organização mundial do comércio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto interno bruto
PMQL	Programa Nacional de melhoria da qualidade do leite
PNCRC	Plano Nacional de Controle de Resíduos e contaminantes
RIISPOA	Regulamento de Inspeção Industrial e sanitária de produtos de origem animal
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SCRI	Secretaria de comércio e relações internacionais
SIF	Sistema de inspeção federal
SNG	Sólidos não gordurosos
Sp	Espécie
ST	Sólidos Totais
WMT	Wisconsin Mastitis Test

## **LISTA DE SÍMBOLOS**

% Porcentagem

$\omega_3$  Ômega-3

$\omega_6$  Ômega-6

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.2 Objetivos Específicos.....	13
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>4. DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>14</b>
4.1 ANTIMICROBIANOS.....	14
4.1.1 Quimioterápicos.....	15
4.1.2 Antibiótico.....	17
4.1.3 Aditivos zootécnicos.....	21
4.2 LEITE.....	23
4.2.1 Qualidade do leite bovino.....	25
4.2.2 Uso de antibióticos na pecuária leiteira.....	26
4.3 CARNE.....	28
4.3.1 Uso de antibióticos na pecuária de corte.....	29
4.4 RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS EM CARNE E LEITE DE ORIGEM BOVINA..	30
4.4.1 Plano nacional de controle de resíduos e contaminantes - PNCRC.	30
4.4.2 Métodos para Detecção e Quantificação de Resíduos de Antibióticos no leite.....	36
4.5 RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS EM CARNE E LEITE BOVINO, SAÚDE ÚNICA E ECONOMIA.....	38
4.5.1 Consequências dos resíduos de antibióticos para a saúde única....	38
4.5.2 Impacto econômico.....	40
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>42</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A presença de resíduos de antimicrobianos em produtos alimentícios, como carne e leite bovino, representa um desafio significativo para a saúde pública, devido aos potenciais riscos que essas substâncias podem apresentar aos consumidores (Prado, 2021). No Brasil, um dos maiores produtores mundiais de leite, com mais de 34 bilhões de litros anuais (Silva, Santos e Ferreira, 2023), e o segundo maior produtor de carne bovina, com 8,91 milhões de toneladas em 2023 (CEPEA, 2024), os antimicrobianos são amplamente utilizados na pecuária, tanto como promotores de crescimento, visando melhorar o desempenho e a saúde dos animais, quanto clinicamente para combater e prevenir doenças infecciosas nos rebanhos (Percio et al., 2019).

No entanto, ao longo dos últimos anos, tem havido uma crescente preocupação com o uso contínuo e indiscriminado dessas substâncias na produção animal, devido aos potenciais riscos à saúde humana e à possibilidade de resíduos persistentes nas carcaças e leite dos animais (Valentim et al., 2019).

Para garantir a segurança e qualidade dos produtos, as autoridades reguladoras, visando proteger a saúde pública, definiram Limites Máximos de Resíduos (LMRs) para diferentes tecidos e espécies de animais destinados ao consumo humano. Além disso, foram estabelecidos limites mínimos de segurança alimentar (Prado, 2021). No Brasil, medidas específicas foram adotadas com base nos LMRs, como o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC/Animal), uma ferramenta de gestão de risco implementada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Este plano tem como objetivo assegurar a segurança química dos alimentos de origem animal produzidos no país, detectando resíduos de agroquímicos e medicamentos veterinários (Brasil, 2024).

Objetivou-se, por meio de uma revisão bibliográfica narrativa, apresentar as formas de uso, os riscos e os principais antimicrobianos que têm capacidade de deixar resíduos na carne e no leite. Também será abordada a legislação vigente no Brasil que norteia esse aspecto e o impacto para saúde única do uso descontrolado de medicamentos veterinários na pecuária.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Objetivou-se, por meio de uma revisão bibliográfica narrativa, apresentar as formas de uso, os riscos e os principais antibióticos que têm capacidade de deixar resíduos na carne e no leite. Também será abordada a legislação vigente no Brasil que norteia esse aspecto e o impacto para saúde única do uso descontrolado de medicamentos veterinários na pecuária.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Apresentar as formas de uso, riscos e principais antimicrobianos que têm capacidade de deixar resíduos na carne e leite;
- Elucidar os mecanismos de controle sanitário e legislação no Brasil;
- Apresentar os principais métodos de detecção de resíduos de antibióticos no leite e na carne;
- Explanar sobre o impacto dos resíduos de antibiótico na saúde única.

### **3. METODOLOGIA**

Esta revisão foi realizada catalogando estudos e documentos relevantes, disponíveis em bibliografia pública, em revistas, livros bem como em bases de dados governamentais, tais como legislações e formulários técnicos obtidos por consultas em bases de dados múltiplas como Google Acadêmico, Periódico CAPES e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), usando palavras-chaves como: “resíduos de antibióticos”, antibióticos em carne bovina”, “impacto ambiental de resíduos”. Após a identificação e análise dos documentos, foram realizadas interpretações de dados para posteriormente serem utilizadas no presente estudo.

### **4. DESENVOLVIMENTO**

#### **4.1 ANTIMICROBIANOS**

Antimicrobianos são agentes capazes de eliminar ou impedir o crescimento de microrganismos, mantendo a saúde do indivíduo que os utiliza. Essas drogas podem ser classificadas como inespecíficas, incluindo antissépticos e desinfetantes, e como antimicrobianos específicos, que incluem os quimioterápicos e os antibióticos. Na medicina veterinária, esses compostos desempenham um papel crucial em tratamentos terapêuticos, metafiláticos e profiláticos, auxiliando tanto na cura quanto na prevenção de doenças infecciosas. Além disso, são utilizados como aditivos zootécnicos para melhorar o desempenho dos animais (Spínosa; Górnjak e Bernardi, 2017).

O termo antibiótico foi introduzido por Selman Abraham Waksman e refere-se a um composto que pode ser bactericida, matando as bactérias, ou bacteriostático, inibindo seu crescimento. Os antibióticos atuam através de diferentes mecanismos, alguns interferem na síntese da parede celular, na síntese de proteínas e na replicação e reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA) (Rodrigues *et al.*, 2022).

O termo “quimioterápico” foi definido por Paul Ehrlich como uma substância química específica, desenvolvida por síntese em laboratório, que, quando

administrada a um organismo, atua seletivamente contra o agente causador da infecção, sem causar danos ao hospedeiro (Spinosa; Górnjak e Bernardi, 2017).

Quando um antibiótico inibe a multiplicação de bactérias sem matá-las, ele é denominado bacteriostático. Em contraste, um antibiótico bactericida exerce um efeito letal sobre as bactérias, eliminando-as de forma irreversível. Termos semelhantes são usados para fungos e vírus, como fungistático e fungicida para fungos, e virustático e virucida para vírus (Spinosa; Górnjak e Bernardi, 2017).

#### 4.1.1 Quimioterápicos

As sulfonamidas, ou sulfas, foram os primeiros compostos antimicrobianos contra infecções bacterianas em humanos e animais, tendo sido introduzidas na década de 1930. A descoberta do efeito antimicrobiano do prontosil, um corante azóico que se transforma em uma para-aminobenzenossulfonamida no organismo, levou ao desenvolvimento de mais de 5.000 sulfas, das quais cerca de 20 mostraram eficácia no tratamento de infecções bacterianas. Embora tenham sido amplamente utilizadas, a resistência bacteriana e os efeitos adversos limitam seu uso na medicina. No entanto, a combinação com trimetoprima, nos anos 1970, renovou seu uso, e atualmente as sulfonamidas continuam a ser importantes no tratamento de infecções em animais e na prevenção de doenças em animais de criação (Spinosa; Górnjak e Bernardi, 2017).

Quando administradas em concentrações terapêuticas, as sulfonamidas atuam como bacteriostáticas; em doses elevadas, podem ser bactericidas, embora essas altas concentrações possam causar graves reações adversas ao paciente. Sua eficácia clínica deve-se à sua toxicidade seletiva, afetando principalmente os microrganismos que não conseguem utilizar ácido fólico pré-formado. Possuem amplo espectro de ação, sendo efetivas contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, como as da família *Enterobacteriaceae*, além de terem ação contra protozoários também pertencentes à classe coccidae (Spinosa; Górnjak e Bernardi, 2017).

Após serem solubilizadas, as sulfonamidas se difundem amplamente pelos tecidos e fluidos corporais, incluindo bile, urina e leite. Após a metabolização, são

principalmente excretadas pelos rins, mas também podem ser eliminadas nas fezes, bile e no leite. A velocidade de eliminação dos resíduos varia conforme a natureza do composto, sua formulação, via de administração e a espécie do animal. Em geral, os resíduos desaparecem mais rapidamente do fígado, rins e leite do que dos músculos e gordura, resultando em um período de carência específico para carne e outro para o leite, sendo em média cinco dias para leite e vinte e nove dias para animais destinados ao abate (Botsoglou e Fletouris, 2000).

O sulfametoxazol é frequentemente administrado em combinação com trimetoprima. Juntas, essas substâncias atuam em dois estágios distintos da síntese de ácido fólico nas células bacterianas, resultando em uma atividade antibacteriana sinérgica. A associação tem efeitos vantajosos e pode ser utilizados no tratamento de diversas enfermidades, como infecções respiratórias, gastrointestinais e urinárias, sinusites, otite média, prostatite, orquite e epididimite (Shtroblya *et al.*, 2021).

As quinolonas, um grupo de antibacterianos amplamente utilizados, foram inicialmente representados pelo ácido nalidíxico e outras quinolonas de primeira geração. Essas últimas eram eficazes contra *Enterobacteriaceae*, mas não apresentavam atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, anaeróbios e bactérias gram-positivas. A partir da década de 1980, as quinolonas evoluíram para as fluorquinolonas, com representantes como enrofloxacino e ciprofloxacino, ampliando seu espectro para incluir *Pseudomonas* e outros patógenos. As quinolonas de terceira geração, como levofloxacino e moxifloxacino, mostram eficácia adicional contra *Streptococcus pneumoniae*, enquanto as de quarta geração, como trovafloxacino, demonstraram atividade contra anaeróbios, mas são usadas com restrição devido a efeitos colaterais graves (Spinsa; Górnjak e Bernardi, 2017).

Na Medicina veterinária, as fluorquinolonas mais utilizadas são o enrofloxacino, norfloxacino e o ciprofloxacino, empregados principalmente no combate a infecções do sistema urinário. A enrofloxacina é amplamente distribuída nos tecidos, sendo que fígado e rins apresentam maiores concentrações do fármaco, e é eliminada pela urina e fezes (Spinsa; Górnjak e Bernardi, 2017).

O ácido nalidíxico foi a primeira quinolona a ser introduzida, tornando-se preferida para tratar infecções urinárias difíceis, devido à sua eficácia contra a maioria das *Enterobacteriaceae*. Com a evolução para a segunda geração, houve

uma expansão de seu espectro de ação, resultando em uma atividade até 1.000 vezes mais eficaz em comparação ao ácido nalidíxico (Silva e Hollenbach, 2010).

Os derivados nitrofurânicos são quimioterápicos com amplo espectro de ação contra bactérias gram-negativas, gram-positivas, alguns protozoários e fungos e, dependendo da dose, podem atuar como bactericida ou bacteriostático. Entre os nitrofurânicos utilizados clinicamente estão a nitrofurantoína, a furazolidona e a nitrofurazona (Spinoza; Górnjak e Bernardi, 2017).

Os nitrocompostos são particularmente significativos, e diversos estudos demonstraram que os nitrofuranos têm potencial de mutagenicidade, é possível a carcinogenicidade. O fato de serem amplamente utilizados em animais destinados ao consumo humano levou diferentes comitês internacionalmente conhecidos, como IARC (International Agency for Research on Cancer), a JEFCA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), a realizarem avaliações sobre os possíveis riscos oferecidos (Bosquesi *et al.*, 2008).

Conforme a Instrução Normativa nº. 09, de 27 de junho de 2003, foi proibida a fabricação, manipulação, fracionamento, comercialização, importação e o uso dos nitrofuranos e produtos que contenham este princípio ativo para uso veterinário, bem como seu emprego na alimentação.

#### **4.1.2 Antibióticos**

Segundo Siviero *et al.* (2021), rebanhos são frequentemente tratados com antibióticos e promotores de crescimento sem supervisão adequada de veterinários ou especialistas em saúde pública, resultando na presença de resíduos antibióticos em carne, ovo e leite. Ainda segundo os autores, o consumo desses produtos alimentícios pode levar à resistência a antimicrobianos específicos devido à introdução de resíduos na cadeia alimentar humana. Dentre as classes de antibióticos mais usadas na medicina veterinária estão beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e tetraciclinas.

Os antibióticos beta-lactâmicos são provavelmente a classe de antibiótico mais amplamente empregada, graças ao seu amplo espectro de ação, indicações clínicas variadas e características farmacocinéticas favoráveis. Esses antibióticos

têm a capacidade de atravessar a barreira placentária e a barreira hematoencefálica, o que aumenta sua eficácia em diversas condições clínicas (Arruda *et al.*, 2019).

A amoxicilina é um antimicrobiano eficaz com amplo espectro e alta biodisponibilidade oral. Ela age inibindo a síntese da parede celular bacteriana, similar à penicilina G, mas com melhor penetração em bactérias gram-negativas. Bem absorvida por via oral, apresenta pouco efeitos colaterais e boa penetração tecidual. A concentração máxima no plasma ocorre cerca de duas horas após a administração, sendo eliminada preferencialmente pela urina (Bergamaschi, 2006).

A penicilina foi descoberta accidentalmente por Alexander Fleming em 1928, quando ele notou que um fungo do gênero *Penicillium* inibia o crescimento de bactérias. As penicilinas são classificadas em várias categorias: penicilinas naturais (como K, F, G e X), penicilina V, penicilinas resistentes à penicilinase, penicilinas de amplo espectro de ação e penicilinas antipseudomonas (Spinoza; Górnjak e Bernardi, 2017). O mecanismo de ação dessas drogas se dá pela inibição da síntese da parede celular bacteriana (Guerra, 2020).

A penicilina é conhecida por sua baixa toxicidade e boa distribuição no organismo, no entanto, pode causar efeitos adversos como diarreia, náuseas, erupção cutânea, urticária e infecções fúngicas. Reações alérgicas são particularmente preocupantes, afetando cerca de 2% dos pacientes, e geralmente ocorrem devido à formação de complexos imunológicos entre o beta-lactâmico e proteínas endógenas (Fernandez-Llimos, 2022).

As cefalosporinas, derivadas do fungo *Cephalosporium acremonium*, são bactericidas e impedem a síntese de parede celular. Essas drogas são classificadas em quatro gerações, de acordo com suas características e a cronologia de desenvolvimento. Novas cefalosporinas vêm sendo desenvolvidas para ampliar seu espectro de ação e melhorar a administração na medicina veterinária. Seu uso está crescendo, apesar do custo elevado (Spinoza; Górnjak e Bernardi, 2017).

Spinoza, Górnjak e Bernardini (2017), definem os aminoglicosídeos como antibióticos eficazes contra infecções por bactérias gram-negativas e alguns gram-positivos, sendo cruciais para o tratamento de infecções graves. Composto por um núcleo de hexose ligado a aminoácidos, ele atua como bactérias ao se ligarem à subunidade 30S do ribossomo, interrompendo a síntese proteica. Para serem

eficazes, devem penetrar nas células bacterianas, um processo facilitado por antimicrobianos que afetam a parede celular, como os beta-lactâmicos.

Apesar de sua eficácia, os aminoglicosídeos apresentam desafios devido à sua toxicidade e à possibilidade de acumulação em produtos de origem animal, pois sua absorção oral é mínima, mas em neonatos ou animais com enterite pode ser aumentada. Estes antibióticos tem um volume de distribuição baixo e não são metabolizados significativamente, sendo eliminados principalmente pelos rins. Dentre os efeitos adversos mais comuns estão a nefrotoxicidade e ototoxicidade, com a neomicina sendo particularmente nefrotóxica, enquanto outros, como a estreptomicina e a tobramicina, são menos tóxicos (Spinoza; Górnjak e Bernardini, 2017).

A apramicina, um antibiótico aminoglicosídeo derivado da tobramicina e produzido por *Streptomyces tenebrarius*, é utilizada na medicina veterinária para tratar infecções como colibacilose, enterite bacteriana e salmonelose em aves, bezerros e suínos jovens. Sua ação baseia-se na inibição da síntese proteica bacteriana, especificamente na translocação do ribossomo. A apramicina não é absorvida pelo trato gastrointestinal e é excretada principalmente pela filtração glomerular e pelas fezes, com tendência ao acúmulo nos rins, o que pode levar a nefrotoxicidade. Esse efeito adverso é uma preocupação especialmente para a saúde pública, dado que o resíduo de antibiótico pode estar presente em produtos de origem animal destinados ao consumo humano (Barbosa, 2009).

A gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo natural, derivado da fermentação de *Micromonospora purpurea* ou *Micromonospora echinospora*, e representa uma mistura de três componentes principais designados de C1, C2 e C1-a. É amplamente utilizada no tratamento de infecções graves causadas por bacilos gram-negativos aeróbios e algumas bactérias gram-positivas. Apesar de sua eficácia e custo acessível, a gentamicina tem uma margem terapêutica estreita, o que pode levar a nefrotoxicidade e ototoxicidade. A droga tem baixa ligação às proteínas plasmáticas e distribui principalmente no líquido extracelular, apresentando altas concentrações nos rins. Ela atravessa a barreira placentária e não sofre metabolismo significativo, sendo eliminada por filtração glomerular (Siqueira et al., 2013).

As tetraciclínas são amplamente utilizadas na medicina veterinária para tratar mastites, infecções cervicais e vaginais do gado, além de serem empregadas como suplemento alimentar em doses subterapêuticas. O grupo das tetraciclínas inclui tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina e clortetraciclina, que atuam inibindo a síntese de proteínas bacterianas ao se ligarem à subunidade 30S do ribossomo, podendo ter ação bactericida e bacteriostática (Favas, 2014).

Após a administração, as tetraciclínas são absorvidas de forma adequada no estômago e no intestino delgado superior, e tem absorção reduzida nas porções inferiores do trato gastrointestinal. Elas se distribuem amplamente pelo organismo, acumulando-se preferencialmente no tecido ósseo, além de serem eliminadas no leite. A presença de resíduo pode causar efeitos adversos como reações alérgicas, descoloração dos dentes, distúrbios gastrointestinais e toxicidade no rins e fígado (Favas, 2014).

O cloranfenicol é bem absorvido por animais monogástricos, mas é destruído em ruminantes pela microbiota ruminal. Ele se distribui por diversos tecidos, incluindo leite e outros líquidos corporais e atravessa a barreira placentária. A biotransformação no fígado varia com a espécie, e os efeitos adversos incluem anemia aplástica e síndrome cinzenta em recém-nascidos, depressão da medula óssea e distúrbio gastrointestinal. Devido a isso, por meio da Instrução Normativa (IN) nº 9 de 2003, foi proibido seu uso em animais destinados ao consumo humano (Spínosa; Górnjak e Bernardini, 2017).

A IN nº 9, de 27 de junho de 2003, proíbe a fabricação, manipulação, fracionamento, comercialização, importação e uso dos princípios ativos cloranfenicol e nitrofurano, para uso veterinário e na alimentação de todos os animais e insetos. Além disso, a partir da vigência desta norma, serão canceladas todas as licenças e registros concedidos para matérias-primas e produtos acabados contendo esses princípios ativos destinados a uso veterinário e à alimentação animal (Brasil, 2009).

Os macrolídeos são uma importante classe de antibióticos usados no tratamento de infecções, são a segunda classe de antibióticos mais relevantes para uso humano, após os beta-lactâmicos, e têm sido amplamente utilizados por mais de 40 anos, especialmente em pacientes alérgicos à penicilina. São eficazes contra uma gama de bactérias gram-negativas, gram-positivas e anaeróbias, além de

terem a capacidade de tratar infecções intracelulares devido à sua alta concentração dentro de células como os macrófagos (Minetto, 2013).

Os macrolídeos dividem-se em três grupos com base no número de átomos no anel macrocíclico: 14 átomos (eritromicina e claritromicina), 15 átomos (azitromicina) e 16 átomos (espiramicina e tilosina). Na medicina veterinária, seu uso é restrito devido à toxicidade quando administrados oralmente e à dor associada a administração intramuscular. Os macrolídeos inibem a síntese proteica bacteriana ao se ligarem à subunidade 50S do ribossomo, bloqueando a adição de aminoácidos. Essa ação pode ser bacteriostática ou bactericida, dependendo da concentração e da duração da exposição. Apesar de geralmente apresentarem poucos efeitos colaterais, podem causar irritação tecidual e distúrbios gastrointestinais nos animais. A biotransformação ocorre no fígado e a eliminação é feita pela bile e fezes (Spinosa; Górnjak e Bernardini, 2017).

A eritromicina é eficaz contra bactérias gram-positivas, incluindo aquelas resistentes a beta-lactâmicos. Após a administração oral, ela se dissocia no intestino e é absorvida ativamente, enquanto a via subcutânea ou intramuscular pode causar irritação e dor, tornando a via oral preferível. Não atravessa a barreira hematoencefálica em quantidades terapêuticas, mas alcança o feto através da placenta e é predominantemente metabolizada pelo fígado e excretada pela bile, com pouca eliminação renal. Portanto a função renal não afeta sua meia vida (Spinosa; Górnjak e Bernardini, 2017).

As lincosamidas, como a lincomicina e a clindamicina, atuam inibindo a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade 50S do ribossomo, de maneira semelhante aos macrolídeos. A lincomicina é obtida a partir de culturas de *Streptomyces lincolnensis*, enquanto a clindamicina é um derivado sintético (Guimarães; Momesso e Pupo, 2010). Esses antibióticos são geralmente bacteriostáticos, mas podem ser bactericidas em altas concentrações. No entanto, podem causar efeitos adversos graves, como diarreia severa e colite hemorrágica, especialmente em herbívoros e equinos, devido à proliferação de cepas resistentes de *Clostridium* (Spinosa; Górnjak e Bernardini, 2017).

#### 4.1.3 Aditivos zootécnicos

No Brasil, o uso de antimicrobianos para promover o crescimento em ruminantes começou com a monensina. Posteriormente, foram aprovados outros antimicrobianos que têm uso frequente, como a salinomicina e a virginiamicina (Goulart, 2010). Além desses, há também antimicrobianos de uso menos frequente que são permitidos para bovinos no país, conforme detalhado no quadro abaixo.

**Quadro 1.** Lista de antimicrobianos autorizados como aditivos melhoradores de desempenho.

Antimicrobianos	Espécie
Avilamicina	Aves, suínos
Bacitracina	Aves, suínos, bovinos
Enramicina	Aves, suínos
Flavomicina	Aves, suínos, bovinos
Halquinol	Aves, suínos
lasalocida	Bovinos
Monensina	Bovinos, ovinos
Narasina	Suínos, bovinos
Salinomicina	Suínos, bovinos
Virginiamicina	Aves, suínos, bovinos

**Fonte:** Lentz,2022

Os aditivos antimicrobianos (ATM), são utilizados para melhorar o desempenho animal, promovendo crescimento mais rápido, eficiência alimentar e reduzindo a mortalidade. Embora o mecanismo exato de ação não seja completamente conhecido, esses aditivos ajudam a diminuir a carga bacteriana intestinal e aumentar a absorção de nutrientes, resultando em maior ganho de peso e melhor conversão alimentar (Lentz, 2022).

O uso em doses baixas (20 mg a 150 mg/kg de alimento) pode levar ao surgimento rápido de linhagens resistentes na flora intestinal. Essas bactérias

resistentes podem se espalhar para os humanos por meio de fezes ou pelo consumo de produtos de origem animal, como carne, leite e ovos. Alguns promotores de crescimento, como avoparcina, virginiamicina e avilamicina, possuem estruturas semelhantes a antibióticos de última geração usados em humanos, como vancomicina, pristinamicina e zarzamina. Estudos mostram que as bactérias desenvolveram resistência a antimicrobianos utilizados como promotores de crescimento, com maior frequência para avilamicina, avoparcina, bacitracina, flavomicina, espiramicina, tilosina e virginiamicina. A utilização de avoparcina foi proibida na União Europeia devido à sua associação com enterococos resistentes à vancomicina em animais domésticos (Nicodemo, 2001).

De acordo com a Portaria nº 193, de 12 de maio de 1998, antimicrobianos usados em tratamentos terapêuticos devem ser evitados na formulação de aditivos alimentares, promotores de crescimento ou conservantes para animais. Antimicrobianos como cloranfenicol, penicilinas, tetraciclinas e sulfonamidas sistêmicas estão estritamente proibidos para garantir a segurança dos tratamentos veterinários e prevenir o desenvolvimento de resistência antimicrobiana (Brasil, 1998).

A Instrução Normativa nº 1, de 13 de janeiro de 2020, estabelece que está proibida, em todo o território nacional, a importação, fabricação, comercialização e utilização de aditivos melhoradores de desempenho que contenham os antimicrobianos tilosina, lincomicina e tiamulina. Esses antimicrobianos são classificados como importantes para a medicina humana e, portanto, sua presença em aditivos para animais é restrita conforme as diretrizes desta Instrução Normativa (Brasil, 2020).

O uso desses antibióticos, especialmente para profilaxia ou como aditivos, tem gerado controvérsias. A principal preocupação é a possível presença de resíduos desses produtos nos alimentos de origem animal e o risco associado ao desenvolvimento de resistência bacteriana (Spínosa; Górnjak e Bernardini, 2017).

## 4.2 LEITE

O leite é uma das commodities agrícolas mais importante globalmente, sendo consumido diariamente por bilhões de pessoas em diversas formas. Além de ser uma fonte crucial de nutrição, o leite desempenha um papel econômico significativo, proporcionando renda e sustento para muitas famílias em todo o mundo (Siqueira, 2019).

Segundo o artigo 235 do Regulamento de Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (RIISPOA), por meio do decreto 9.013 de 29 de março de 2017, atualizado pelo decreto 10.468 de 2020, o termo “leite” sem outra especificação refere-se ao produto obtido por ordenha completa e ininterrupta, realizada em condições de higiene, de vacas sadias, bem alimentadas e descansadas (BRASIL, 2017). Composto principalmente por água, o leite possui, em média, 87% de conteúdo líquido, contendo sólidos dispersos como proteínas, vitaminas, gorduras e minerais. Estes sólidos totais (ST) se dividem em lipídios (gorduras) e sólidos não gordurosos (SNG), que incluem proteínas, lactose e cinzas. A composição do leite pode variar devido a fatores como raça, período de lactação, alimentação, saúde, idade, clima e estação do ano (Venturini; Sarcinelli e Silva, 2007).

Tronco (2010) observa que o leite de vaca possui maior concentração de minerais em comparação com o leite humano. Para a fabricação de fórmulas infantis, é essencial reduzir essa concentração para evitar sobrecarregar os rins dos bebês. No entanto, em outras faixas etárias, a maior quantidade de minerais do leite de vaca é benéfica.

O leite é altamente perecível e suscetível a diversos fatores que podem alterar sua qualidade e características organolépticas. Estes fatores incluem manejo nutricional, período de lactação, ambiente, raça do animal, bem-estar e saúde do rebanho (Leira *et al.*, 2018).

Há um equívoco comum de que o consumo de leite cru melhora seu sabor e qualidade, sem considerar os riscos à saúde quando o produto é produzido sem controle higiênico-sanitário e de qualidade. Isso agrava os problemas associados ao comércio informal de um alimento essencial em todas as fases da vida (Callefe e Langoni, 2015).

O agronegócio brasileiro desempenha um papel crucial na economia global, representando 23,8% do produto interno bruto (PIB) em 2023 (CEPEA, 2023). O Brasil é o terceiro maior produtor mundial de leite de vaca (Vilela *et al.*, 2022), com atividade leiteira presente em quase 100% do território nacional, gerando mais de 4 milhões de empregos, tudo isso gera impacto significativo tanto social quanto econômico dessa cadeia produtiva (Rocha; Carvalho e Resende, 2020).

A qualidade do leite é fundamental para indústrias e produtores, impactando hábitos de consumo e a fabricação de produtos derivados. Portanto, é fundamental compreender conceitos relacionados à sua qualidade, especialmente em relação à composição e às condições higiênicas e sanitárias (Brito e Dias, 1998).

No Brasil a classificação de leite bovino é determinada pela IN nº 76 de 26 de novembro de 2018, que foi atualizada pela IN nº 58/2019 e pela IN 55/ 2020 que traz as seguintes classificações:

- Leite cru refrigerado: caracterizado por ser produzido em propriedade rural, refrigerado e destinado a estabelecimento de leite ou derivados que contem com inspeção oficial;
- Leite pasteurizado, definido por ser o leite fluido submetido a processo de pasteurização previsto na legislação vigente e envasado automaticamente sem contato humano direto;
- Leite Pasteurizado tipo A: é leite fluido que tem todo processo, desde a produção até o envase realizado exclusivamente dentro da Granja Leiteira (Brasil, 2018).

Na indústria, o leite passa por várias análises físicas e químicas, incluindo temperatura, acidez, índice crioscópico, densidade, teor de gordura, sólidos totais e não gordurosos, além de testes específicos como o do álcool, prova do alizarol, e pesquisas de fosfatase alcalina e peroxidase (Tronco, 2010). Essas análises são cruciais para garantir a qualidade do leite, detectando fraudes e assegurando a correta pasteurização. Diversos fatores podem influenciar a composição química do leite, e a presença de resíduos de antibióticos utilizados no tratamento dos animais também pode modificar essa composição (Souza *et al.*, 2023).

#### **4.2.1 Qualidade do leite bovino**

O leite é avaliado quanto a suas características sensoriais, como sabor, cor, odor e viscosidade agradáveis, além da ausência de sujeiras, microrganismos ou resíduos químicos. Sua qualidade também se reflete no frescor, mantendo a composição correta e sendo bem conservado, garantindo segurança para o consumidor. Esses aspectos estão diretamente ligados à saúde do rebanho, ao manejo dos animais e à manutenção dos equipamentos durante a ordenha, incluindo a garantia de ausência de microrganismos, resíduos de drogas e odores estranhos (Campos e Miranda, 2013).

A fim de assegurar a qualidade do leite tanto no mercado interno quanto no externo, foram estabelecidas normas pelos órgãos responsáveis pelo setor agropecuário que regulamentam a produção de produtos lácteos (Callefe e Langoni, 2015). A preocupação com a qualidade dos alimentos de origem animal no Brasil remonta a 29 de março de 1952, quando o presidente Getúlio Vargas sancionou o decreto nº 30.691, que estabeleceu o Regulamento de Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (RIISPOA), um marco inicial na regulamentação sanitária para assegurar a qualidade dos produtos de origem animal (Brasil, 1952).

Em 1998, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) lançou a Portaria 166 para atualizar a legislação sobre a produção de leite no Brasil, formando um grupo de trabalho com especialistas governamentais e membros da cadeia produtiva do leite, visando melhorar a competitividade e modernizar o setor. Este esforço resultou no Programa Nacional de Melhoria da Qualidade do Leite (PMQL). Em 1999, a Portaria 56 foi publicada, abrindo a legislação proposta para consulta pública (Timm e Oliveira, 2011).

Em dezembro de 2000, foi publicada a Circular Técnica N° 60, abordando a presença de resíduos de antibióticos no leite. Essa circular destaca as consequências para a saúde do consumidor, como toxicidade e reações alérgicas, além dos impactos microbiológicos e na industrialização do leite. O documento discute a origem dos resíduos, enfatizando o período de retirada do leite para

consumo e os cuidados no tratamento da mastite. Também são apresentados os testes para detecção de resíduos e os cuidados necessários para evitar a presença de antibióticos no leite (Brito, 2000).

#### **4.2.2 Uso de antibióticos na pecuária leiteira**

A mastite é a principal enfermidade tratada com antibióticos em vacas leiteiras, representando de 80 a 90% dos casos de tratamento antibiótico. Além disso, antibióticos são frequentemente utilizados para tratar infecções associadas a condições como retenção de placenta, metrites, problemas de casco, e diversas doenças respiratórias, digestivas e sistêmicas (Almeida; Machado e Mundim, 2007).

A mastite pode ser dividida em clínica e subclínica, sendo a forma subclínica a causa mais comum de prejuízos econômicos nas propriedades leiteiras. Além disso, a mastite pode ser classificada de acordo com o agente etiológico (Saab *et al.*, 2014), listados como contagiosos: *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Mycoplasma spp.*, *Corynebacterium bovis*; como ambientais são mais frequentes *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dys-galactiae*, leveduras, algas e fungos (Langoni *et al.*, 2017)

O *Staphylococcus aureus* é o principal causador de mastites devido à sua alta contagiosidade. Em algumas áreas, a implementação de programas rigorosos de controle, incluindo a eliminação de vacas com infecções recorrentes, resultou em uma significativa redução da prevalência dessa bactéria (Langoni *et al.*, 2017). O *Staphylococcus aureus* é amplamente conhecido por sua alta resistência aos medicamentos, mas também é suscetível a diversas drogas utilizadas no tratamento de bactérias Gram-positivas, como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, aminoglicosídeos, tetraciclinas e cloranfenicol. Portanto, para tratar infecções por *S. aureus* de maneira eficaz, é essencial escolher o antibiótico com base em testes de susceptibilidade (Cussolim *et al.*, 2021).

A mastite afeta não apenas a produção de leite na fazenda, mas também pode impactar a qualidade do leite que chega ao mercado. A condição altera a composição do leite, diminuindo os níveis de cálcio, fósforo, proteínas e gorduras, o que pode comprometer a sua qualidade. Outro problema relevante são os resíduos de antibióticos no leite que podem prejudicar a produção de produtos lácteos, como queijos e outros itens fermentados, afetando o sabor e reduzindo o valor dos produtos (Tozzetti *et al.*, 2008).

Endometrites são infecções do revestimento uterino que frequentemente requerem tratamento. O tratamento intrauterino é uma abordagem comum, mas pode apresentar problemas, como lesões na mucosa uterina devido ao uso de medicamentos irritantes, como a oxitetraciclina. Outro desafio é a necessidade de descartar o leite contaminado por antibióticos, o que pode afetar a produção e o consumo do leite (Júnior; Martins e Borges, 2011).

As doenças que afetam os cascos dos bovinos são responsáveis por grande desconforto e dor, causando perdas econômicas expressivas, comprometendo até 20% da produção de leite e 25% da produção de carne. Esses animais, por conta da dor, passam mais tempo deitados e, como consequência, reduzem o consumo de alimento e água, o que impacta diretamente sua produtividade. Para o tratamento, é comum o uso de antibióticos, com destaque para a oxitetraciclina, aplicada de forma tópica ou injetável, além da violeta genciana para auxiliar na cicatrização (Santos *et al.*, 2022).

A principal causa de resíduos antibióticos no leite inclui tratamentos inadequados, falhas na identificação dos animais tratados, falta de separação durante a ordenha, dosagens incorretas, não cumprimento dos períodos de carência e uso prolongado de medicamentos. Além disso, problemas como a mistura de leite contaminado com leite não contaminado, a falta de higiene nos equipamentos (Pereira e Scussel, 2017), e a fraude por adição de conservadores ou conservantes, que são utilizados para prolongar a vida útil do leite ao reduzir a carga microbiana e inibir o crescimento de microorganismos, também contribuem para a presença desses resíduos (Scherer, 2016).

### 4.3 CARNE

Carne refere-se às massas musculares e tecidos associados, podendo ou não incluir a estrutura óssea correspondente, proveniente de diversas espécies animais, consideradas próprias para consumo após inspeção veterinária oficial (Brasil, 2017). A carne bovina de qualidade oferece uma rica variedade de nutrientes benéficos e essenciais para uma dieta equilibrada e saudável. Dentre os principais componentes presentes neste alimento e que ajudam no equilíbrio nutricional, podemos destacar: proteínas essenciais, tais como isoleucina, vitaminas do complexo B (riboflavina, ácido pantotênico), minerais, como ferro e potássio, ácido linoleico conjugado (CLA) e uma relação balanceada de ômega-6 para ômega-3 ( $\omega_6: \omega_3$ ) (Lobato e Freitas, 2006).

Além da importância nutricional, a pecuária de corte no Brasil está se destacando cada vez mais no que diz respeito a economia, elevando o país ao segundo lugar como maior produtor de carne bovina, atrás apenas dos Estados Unidos, de acordo com a Secretaria de Comércio e Relações Internacionais (SCRI) (Brasil, 2024). Tal sucesso foi alcançado com longos anos de estudos em genética, manejo e saúde animal (Albuquerque, 2023). O Brasil possui o segundo maior rebanho do mundo, com cerca de 200 milhões de cabeças, representando 12% do rebanho mundial. Em termos de consumo doméstico, há um consumo per capita de 36,73 kg em 2022 (ABIEC, 2022).

Com o crescimento contínuo das exportações ao longo das décadas, o mercado global de carnes tem intensificado suas exigências sanitárias e fitossanitárias (Paixão e Almeida, 2020). A qualidade dos alimentos envolve não apenas a presença adequada de nutrientes, mas também a garantia de ausência de contaminantes, sejam eles de natureza química, física ou biológica (Silva-Kazama e Kazama, 2017). Por ser um potencial veículo de contaminantes, a carne deve passar por rigoroso controle de qualidade higiênico-sanitária, tecnológica e comercial, devido ao risco de contaminantes em todas as etapas, desde a produção até o consumo (Feitosa, 1999). A falta de inspeção adequada pode resultar em riscos à saúde humana, como a presença de resíduos de medicamentos, a exemplo dos antibióticos, que podem aumentar a resistência bacteriana (Souza, 2024).

#### **4.3.1 Uso de antibióticos na pecuária de corte**

Na década de 1950, foi feita uma descoberta surpreendente: antibióticos administrados em quantidades muito inferiores às doses terapêuticas aumentavam a produtividade na criação animal. Tal conhecimento resultou no uso de determinados antibióticos como promotores de crescimento até os dias atuais (Andreotti e Nicodemo, 2004). Empregando doses inferiores, administradas na água ou alimento, a toxicidade da substância é direcionada principalmente contra bactérias invasoras, sem afetar significativamente a fisiologia do hospedeiro. As classes mais usadas para esse fim são: beta-lactânicos, tetraciclinas, aminoglicosídeos, macrolídeos e sulfonamidas (Percio *et al.*, 2019).

O uso de antibióticos dentro da pecuária de corte também engloba a sanidade animal, tem como objetivo combater enfermidades já instaladas. Esses medicamentos são fornecidos aos bovinos principalmente para prevenir ou tratar abscessos e doenças respiratórias causadas por bactérias, que são as enfermidades mais recorrentes. É comum o fornecimento de antibióticos para bovinos em terminação com o intuito de prevenir abscessos de fígado, já que causam redução significativa no ganho de peso do animal (Andreotti e Nicodemo, 2004).

Os bezerros, após a desmama, ficam bastante suscetíveis a infecções, devido ao estresse. A pneumonia e diarréia causadas por agentes bacterianos como *Escherichia coli*, são as enfermidades de maior incidência nessa fase da vida. Em criações de confinamento, infecções bacterianas, especialmente as do trato respiratório causam grandes transtornos pela rapidez com que se dissemina, sendo elas um determinante importante para o uso de antibióticos de forma preventiva no sistema de confinamento (McEwen & Fedorka-Cray, 2002).

As classes de antibióticos mais usadas no combate a enfermidades e prevenção das mesmas dentro da bovinocultura de corte são penicilinas, cefalosporinas e tetraciclinas (Andreotti e Nicodemo, 2004).

#### **4.4 RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS EM CARNE E LEITE DE ORIGEM BOVINA**

Diversas formas de contaminação podem afetar os alimentos, apresentando riscos significativos para a saúde pública. Entre essas formas, destacam-se a contaminação química devido às práticas intensivas na agricultura e o uso de medicamentos veterinários na pecuária, em especial os antimicrobianos e antiparasitários. Estes medicamentos, quando não são utilizados conforme as Boas Práticas de Uso, podem resultar em resíduos nos produtos de origem animal (Sartarelli; Brondi e Nogueira, 2009). A não aplicação das boas práticas de uso incluem o não cumprimento do período de carência, uso exagerado ou inapropriado dos medicamentos (Spisso; Nóbrega e Marques, 2009). Os resíduos podem ser armazenados nos tecidos e na gordura ou até mesmo serem excretados no leite, comprometendo a segurança e a qualidade desses produtos (Sartarelli; Brondi e Nogueira, 2009).

##### **4.4.1 Plano nacional de controle de resíduos e contaminantes - PNCRC**

Com a frequente preocupação com a exposição da população aos resíduos de medicamentos em produtos de origem animal, o governo criou o Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal (PNCRC), que tem por objetivo principal avaliar o potencial de exposição da população aos resíduos e monitorá-los, orientando políticas nacionais de saúde animal e fiscalização sanitária. É importante destacar que nem todos os compostos químicos aos quais os animais estão expostos representam perigo à saúde humana, mesmo aqueles reconhecidos como nocivos só se tornam um risco quando ultrapassam o Limite Máximo de Resíduos (LMR) (Brasil, 1999). Para definição exata de resíduo têm-se:

“Resíduo de uma droga veterinária é fração da droga, seus metabólitos, produtos de conversão ou reação e impurezas que permanecem no alimento originário de animais tratados – Codex Alimentarius FAO/WHO” (Brasil, 1999).

O Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal (PNCR) tem como objetivo principal melhorar a produtividade e qualidade dos alimentos de origem animal no Brasil, alinhando-se aos padrões sanitários internacionais estabelecidos pela Organização Mundial do Comércio (OMC) e

organismos auxiliares como Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (Food and agriculture organization - FAO), Organização Mundial para Saúde Animal (OIE) e Organização Mundial da Saúde (OMS). Esse plano visa garantir que os alimentos oferecidos à população sejam seguros e competitivos, regulando o uso correto e seguro de medicamentos veterinários e tecnologias na produção pecuária (Brasil, 1999).

O PNCRC realiza controle e vigilância para evitar violações dos limites de segurança (LMRs) estabelecidos para substâncias autorizadas, bem como a presença de resíduos de compostos químicos proibidos no país. Amostras são colhidas de animais vivos e abatidos, bem como de produtos industrializados destinados à alimentação humana, provenientes de estabelecimentos sob o Serviço de Inspeção Federal (SIF) (Brasil, 1999).

Para garantir a eficiência do plano, ele foi dividido em diversos subprogramas: o de Monitoramento, que gera informações sobre a presença e distribuição dos resíduos ao longo do tempo; o de Investigação, que controla produtos potencialmente adulterados com base nas informações do subprograma de monitoramento; o Exploratório, desenvolvido para situações especiais sem a finalidade de promover ações regulatórias; e o de Controle de Produtos Importados, que verifica se os produtos importados atendem aos mesmos padrões dos produtos nacionais. A metodologia de amostragem do PNCR segue as recomendações do Codex Alimentarius para determinar resíduos em produtos de origem animal (Brasil, 1999).

Assim, a relação dos resíduos de antibióticos monitorados em bovinos de 2023 estão dispostos na tabela 1, de acordo com a IN nº 162 de 01 de Julho de 2022 (Brasil, 2022).

Tabela 1 - Resíduos de antimicrobianos monitorados pelo PNCRC-2023, relacionados com os fármacos determinados na IN nº 162 de 01 de Julho de 2022 (Brasil, 2022)

Insumos farmacêuticos ativos (IFA)	Matriz analisada	Limites de referência (µg/Kg)	Nº de ensaios - bovino
Ácido oxolínico	Leite	Não utilizar em animais	317

		produtores de leite.	
	Músculo	100	102
Amoxicilina	Rim	50	496
	Leite	4	317
	Músculo	50	102
Ampicilina	Rim	50	496
	Leite	4	317
	Músculo	50	102
Apramicina	Rim	10000	496
	Músculo	1000	102
Bromexina	Leite	Não utilizar em animais produtores de leite.	317
Cefalexina	Leite	100	317
	Músculo	200	102
Cefalônio	Leite	20	317
Cefapirina	Leite	60	317
	Músculo	50	102
Cefoperazona	Leite	50	317
Cefquinoma	Leite	20	317
	Músculo	50	102
Ceftiofur	Leite	100	317
	Músculo	1000	102
Cloranfenicol	Leite	IFA COM LMR NÃO RECOMENDADO	317
Clortetraciclina	Rim	1200	496
	Leite	100	317
	Músculo	200	102

Cloxacilina	Leite	30	317
	Músculo	300	102
Danofloxacina	Músculo	200	102
	Leite	30	317
Dicloxacilina	Leite	30	317
	Músculo	300	102
Difloxacino	Leite	Não utilizar em animais produtores de leite.	317
	Músculo	400	102
Doxiciclina	Rim	600	496
	Leite	Não utilizar em animais produtores de leite.	317
	Músculo	100	102
Enrofloxacina e soma e enrofloxacina e ciprofloxacino	Leite	100	317
	Músculo	100	102
Eritromicina	Rim	200	496
	Leite	40	317
	Músculo	200	102
Espectinomicina	Rim	5000	496
	Músculo	500	102
Estreptomicina/ Dihidroestreptomicina	Rim	1000	496
	Músculo	600	102
Espiramicina	Leite	200	317
	Músculo	200	102
Florfenicol	Leite	Não utilizar em animais produtores de	317

		leite.	
Flumequina	Músculo	500	102
Gentamicina	Rim	5000	496
	Músculo	100	102
Kanamicina	Rim	2500	496
	Músculo	100	102
Lincomicina	Rim	1500	496
	Leite	150	317
	Músculo	100	102
Marbofloxacina	Leite	75	317
	Músculo	150	102
Nafcicina	Leite	30	317
	Músculo	300	102
Neomicina	Rim	10000	496
	Músculo	500	102
Oxitetraciclina	Rim	1200	496
	Leite	100	317
	Músculo	200	102
Penicilina G	Rim	50	496
	Leite	4	317
	Músculo	50	102
Sulfonamidas	Leite	100	317
	Músculo	100	102
Tetraciclina	Rim	1200	496
	Leite	100	317
	Músculo	200	102
Tilmicosina	Rim	300	496

	Leite	50	317
	Músculo	100	102
Tilosina	Rim	100	496
	Leite	100	317
	Músculo	100	102
Trimetoprim	Leite	50	317
	Músculo	50	102

**Fonte:** Adaptado da Instrução Normativa N° 162 de 01 de Julho de 2022 e resultados do plano nacional de controle de resíduos e contaminantes - PNCRC 2023

O Subprograma de Monitoramento no Brasil é implantado por uma rede de laboratórios, que inclui os Laboratórios Nacionais Agropecuários (LANAGRO) e outras unidades credenciadas pelo MAPA. Essa rede se dedica à análise de insumos agrícolas e alimentos, com ênfase na detecção de resíduos e contaminantes. Os laboratórios seguem procedimentos rigorosos para garantir a precisão e a qualidade dos resultados, apoiando a execução do Programa Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) (Souza; Lage e Prado, 2013).

Apesar do progresso na conscientização dos produtores sobre o uso adequado de antibióticos e o cumprimento dos períodos de carência, a fiscalização é restrita aos bovinos abatidos em frigoríficos com Sistema de Inspeção Federal (SIF), o que resulta na análise de um número limitado de amostras. Isso pode não refletir na totalidade da situação no país, sugerindo a necessidade de expandir a fiscalização para abranger uma amostra maior e mais representativa de bovinos abatidos (Souza; Lage e Prado, 2013).

#### **4.4.2 Métodos para Detecção e Quantificação de Resíduos de Antibióticos no leite**

Atualmente, existem vários métodos destinados à detecção e quantificação de resíduos de antibióticos em produtos de origem animal. Esses testes fundamentam-se na inibição do crescimento bacteriano, na interação com receptores específicos, em reações imunológicas ou enzimáticas e técnicas de

cromatografia líquida ou gasosa para separação, identificação e quantificação de tais resíduos (Brito, 2000). Os testes são divididos de acordo com os tipos de resultados, conforme mostrado no quadro 2.

Quadro 2 - Tipos de testes para detecção de resíduos de antibióticos em produtos de origem animal.

<b>Tipo de teste</b>	<b>O que determina</b>	<b>Resultado</b>
Qualitativo	Determina se há ou não a presença de determinado fármaco	Positivo ou negativo
Quantitativo	Permite uma medição mais precisa da quantidade de resíduos	Dado em número, determinando a quantidade de resíduo
Semiquantitativos	Determinam uma faixa de concentração da substância	Negativo, positivo ou fracamente positivo

**Fonte:** elaborada pelos autores com base em Brito, 2000.

Os testes de detecção e análise de resíduos podem ser classificados como testes indiretos ou diretos, sendo estes os mais usados na rotina. Entre os principais representantes dos testes diretos, destacam-se os testes de inibição microbiana, enzimáticos, imunológicos, de cromatografia e eletroforese (Brito *et al.*, 2016).

### **Teste de inibição de crescimento bacteriano**

Este teste tem como base propriedade inerente aos antibióticos de inibir bactérias sensíveis ao mesmo (Brito, 2000). O procedimento é realizado colocando um disco papel embebido a amostra (leite ou carne) em uma placa de Petri contendo ágar já com colônias bacterianas sensíveis inoculadas (Brito *et al.*, 2016). O período de incubação da placa para leitura do resultado varia de duas horas e meia a cinco horas (Brito, 2000), e o resultado pode ser interpretado de como mostra o quadro 3.

O diâmetro do Halo formado no caso de teste positivo varia de acordo com a concentração do fármaco na amostra. Sendo um teste qualitativo, permite apenas determinar a presença ou ausência de resíduos na amostra analisada. Vale ressaltar que esse método possui limitações, como a dificuldade de verificar a sensibilidade a antibióticos que têm baixa difusão no ágar; um exemplo é a polimixina (Sejas *et al.*, 2003).

Quadro 3 - Interpretação dos resultados do teste de inibição de crescimento microbiano.

Resultado	Apresentação
Negativo para resíduos	Crescimento bacteriano por toda a placa, mudança de cor devido a formação de ácido lático
Positivo para presença de resíduos	Apresenta um halo de inibição de crescimento de microrganismos ao redor do disco com a amostra.

**Fonte:** elaboração dos autores com base em Brito, 2000.

### Testes imunológicos com base em enzimas ou receptores

Os antibióticos podem ser classificados em diversos grupos com base em seu modo de ação sobre os microrganismos. Esses agentes atuam em diferentes locais de ligação, que podem estar na superfície celular, na membrana celular ou no interior da célula (Gomes, 2005).

Nos testes de reconhecimento por interação com enzimas ou da ligação de receptores específicos, as enzimas ou antibióticos são colocados na amostra juntamente com o antibiótico a ser analisado. Para interpretação do resultado, quando todos os sítios de ligação são preenchidos pelo antibiótico usado, indica que não há presença desse fármaco na amostra. No entanto, se a amostra contiver resíduos do antibiótico, esses se ligam aos receptores. No fim, a quantidade total de sítios ocupados pelo fármaco não marcado estará relacionada à concentração do antibiótico na amostra (Paz, 2019).

Há também teste imunológicos baseados na reação antígeno-anticorpo específico, onde os anticorpos específicos se ligam ao possível resíduo de antibiótico presente na amostra (Brito, 2000). Alguns desses testes empregam a

técnica ELIZA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay), na qual o resultado se apresenta com a mudança de cor no caso de amostra positiva (Paz, 2019).

#### **4.5 RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS EM CARNE E LEITE BOVINO, SAÚDE ÚNICA E ECONOMIA**

Saúde única é o termo usado para abranger a tríade de saúde: saúde humana, animal e ambiental. Sob essa perspectiva, a saúde única pode ser descrita como um esforço coletivo multidisciplinar no âmbito regional, nacional ou mundial com o objetivo de assegurar a saúde do homem, natureza e animais (Guimarães e Carvalho, 2021). Atualmente, uma grande questão referente à saúde única é o uso imprudente de medicamentos na produção animal, gerando resíduos nos produtos oriundos dessa atividade, assim como descarte incorreto (Dueñes *et al.*, 2022).

Para além da questão de saúde, está a economia. Resíduos de medicamentos, especialmente antibióticos são uma barreira para exportação de carne e leite bovino devido às rigorosas exigências do mercado externo quanto à qualidade e controle de contaminação do produto (Paula, 2017).

##### **4.5.1 Consequências dos resíduos de antibióticos para a saúde única**

Quando medicamentos são administrados em animais, há a possibilidade de acúmulo de resíduos em tecidos, líquidos e órgãos desses animais. Tal situação pode ser decorrente de posologia inadequada e a não observação do período de carência (Gomes, 2004). O consumo de produtos de origem animal contaminados com esses químicos podem impactar de diversas maneiras a sanidade da população que os consome. Entre as enfermidades estão reações tóxico-alérgicas, em caso de exposição contínua e prolongada a baixas doses de antibióticos, efeitos crônicos, choque anafilático, desequilíbrio da microbiota intestinal, assim como a resistência

bacteriana e microbiana (Dueñez *et al.*, 2022), além de disfunção endócrina, carcinomas e patologias neurológicas (Silva; Cardoso e Vieira, 2022)

As reações de hipersensibilidade decorrentes de antibióticos e seus resíduos podem manifestar-se através de urticárias, bronquites e inflamações cutâneas. Essas reações estão, na maioria das vezes, associadas às penicilinas, embora outras classes, como estreptomicinas e tetraciclínas, também possam desencadear o mesmo quadro clínico. No caso do uso de nitrofuranos e tetraciclínas ou de resíduos destes em gestantes, pode causar teratogênese, devido a deformações ósseas no feto (Pereira e Scussel, 2017).

Atualmente os antibióticos estão liderando a lista de fármacos mais prescritos no mundo, podendo ser esse, o principal motivo para a disseminação da resistência bacteriana (Lima; Benjamim e Santos, 2017). A resistência bacteriana pode ser descrita como a capacidade de microrganismos em suportar a exposição aos antibióticos e ainda desenvolver-se (Silva; Cardoso e Vieira, 2022). De acordo com Fârina (2016), ainda há outros fatores responsáveis por impulsionarem essa resistência tais como a falta de preparo dos profissionais da saúde na hora de prescrever, déficit laboratorial para identificar os agentes patogênicos, assim como o uso equivocado desses fármacos (sub-doses, abandono do tratamento, não cumprimento dos horários para administração).

Devido à variedade de mecanismos de ação, as bactérias desenvolvem novos métodos de sobrevivência. Existem alguns fatores mais comuns que levam a resistência bacteriana, dentre os mais recorrentes: I) Alteração da permeabilidade da membrana plasmática: através dessa estratégia a bactéria impede que o antibiótico entre no citoplasma celular ou mesmo consegue excretar através de bombeamento, mecanismo conhecido como efluxo ativo; II) Desenvolvimento e obtenção da capacidade de deteriorar ou inativar a molécula do fármaco; III) Aparecimento de uma mutação no alvo de determinado antibiótico, fazendo com que esse alvo não possa mais ser no microrganismo (Lima; Benjamim e Santos, 2017).

A disseminação de bactérias antibiótico-resistentes ocorre tanto no ambiente hospitalar como na comunidade, entretanto é no ambiente hospitalar que causa maior preocupação, devido às infecções hospitalares. Esse tipo de infecção por bactéria multirresistente dificulta ou impossibilita a cura do paciente, levando-o a estados mais graves e obrigando a equipe médica a usar antibióticos cada vez mais fortes e caros (Santos, 2004). Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde

(OPAS, 2024), a resistência microbiana começou a dificultar o tratamento contra o HIV e a Malária.

O uso em larga escala de antibióticos tem grande impacto ambiental, pois, após administradas, parte das doses desses químicos chegam ao ambiente ainda inalteradas, por meio de fezes, urina, leite ou mesmo através do descarte imprudente de produtos fora de validade. Tal fato gera contaminação de recursos hídricos, solo e ainda contribui para seleção de bactérias resistentes (Bila e Dezotti, 2003). Antibióticos no solo e água causam a inibição de determinados microrganismos e potencializa o crescimento e resistência de outros (Silva *et al.*, 2017), isso gera um grande impacto na simbiose e equilíbrio do ambiente, alterando a microbiota (Silva; Cardoso e Vieira, 2022).

#### **4.5.2 Impacto econômico**

Nos últimos anos, devido à maior conscientização da população e melhor acesso às informações, a procura por alimentos de qualidade e seguros tem aumentado. Com consumidores cada vez mais exigentes, órgãos responsáveis passaram a delimitar limites máximos de resíduos de medicamentos para assegurar a inocuidade dos alimentos (Prado, 2021). O Brasil é um dos países que mais exporta carne bovina, no entanto, as exigências do mercado externo afetam diretamente as exportações e aumentam a preocupação no controle do uso de medicamentos veterinários na produção animal (Silva, 2015).

A indústria de produtos lácteos também sofre grandes impactos devido aos resíduos de antibióticos no leite (Lobato e De Los Santos, 2019). A principal problemática da presença desses químicos no leite destinado à produção de derivados é a inibição de culturas sensíveis usadas na produção de iogurte, queijos e fermentados, além da geração de odores desagradáveis em manteigas e cremes feitos com leites contaminados (Brito e Lange, 2005). A presença de antibióticos no leite diminui a formação de ácido, que resulta na redução da coagulação do leite e causa um amadurecimento inadequado dos queijos (Chiesa *et al.*, 2020). Entre os tratamentos térmicos presentes nos laticínios, a maioria não se faz eficaz para não inibir a ação dos resíduos de antibióticos. Portanto, o leite contaminado com

resíduos desses fármacos não tem como ser adequadamente tratado, podendo afetar a qualidade do produto final (Lobato, Los Santos, 2019).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os erros na administração de antibióticos em animais de produção, assim como o uso imprudente dos mesmos, apresenta um genuíno risco para saúde humana, animal e ambiental, assim como para a economia. Milhões de mortes por ano são causadas por bactérias multidrogas resistentes, ressaltando o perigo do uso desenfreado de antibióticos tanto na medicina humana como veterinária. Os casos de infecções por bactérias resistentes saturam o sistema de saúde por prolongar tratamento, exigir mais testes, medicamentos mais caros e específicos, gerando assim um custo mais alto para o Estado. No que diz respeito a indústria alimentícia, resíduos de fármacos no leite e na carne resultam em recursos impróprios para a indústria, exportação e consumo, resultando em perdas financeiras.

Mesmo com os esforços relevantes de órgãos nacionais e internacionais como a Organização Das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e o Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA), para o controle do uso de antibióticos, ainda há diversos obstáculos a serem superados. O fato de a fiscalização ser restrita aos abatedouros com Sistema de Inspeção Federal (SIF), dificulta uma análise correta, gerando uma visão que não reflete a realidade do país.

A observação das Boas Práticas de Fabricação, juntamente com a expansão da fiscalização, abrangendo abatedouros com Inspeção estadual e municipal pode ser o primeiro passo para solução da problemática dos resíduos de antibióticos em leite e carne bovinos. Cabe portanto uma abordagem multidisciplinar, em conjunto com poder público, cadeia produtiva e população para o vislumbre de novas soluções.

## REFERÊNCIAS

ABIEC – Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carne. **Beef Report: perfil da pecuária no Brasil 2023.** ABIEC, 2022.

ALBUQUERQUE, E. de M. **Ensaio sobre o comportamento do mercado brasileiro de carne bovina.** Dissertação (Mestrado em Economia Rural) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023.

ALMEIDA, R. T. de; MACHADO, J. R. C.; MUNDIM, P. M. **Estratégias de manejo e alimentação visando a melhoria da pecuária leiteira familiar das Regiões Sul e Centro-Sul Fluminense.** Juiz de Fora, MG: Empresa Brasileira de pesquisa Agropecuária: EMBRAPA Gado de Leite. 50 f. 2007.

ANDREOTTI, R.; NICODEMO, M. L. F. **Uso de antimicrobianos na produção de bovinos e desenvolvimento da resistência.** Campo Grande, MS: Embrapa Gado de Corte, 2004. 50p.

ARRUDA, C. J. M. de, et al. **Revisão bibliográfica de antibióticos beta-lactâmicos.** Revista Saúde em foco, p. 982-995, 2019.

BERGAMASCHI, C. de C. BERGAMASCHI, C. de C. **Efeito do diclofenaco sódico sobre a biodisponibilidade da amoxicilina em humanos.** Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2006.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M.. **Fármacos no meio ambiente.** Química nova, v. 26, p. 523-530, 2003.

BOSQUESI, P. L. et al. **Toxicidade de fármacos nitrofurânicos.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 29, n.3, p. 231-238, 2008.

BOTSOGLOU, N. A.; FLETOURIS, D. J. **Drug residues in food.** Marcel Dekker: Nova York, 2000.

BRASIL (2018). Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 76, de 26 de novembro de 2018.** Regulamentos Técnicos que fixam a identidade e as características de qualidade que devem apresentar o leite cru

refrigerado, o leite pasteurizado e o leite pasteurizado tipo A. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 26 nov. 2018.

BRASIL (2020). Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA. **Instrução Normativa nº 55, de 30 de setembro de 2020.** Altera a Instrução Normativa nº 76, de 26 de novembro de 2018. Diário Oficial, Brasília, 30 de setembro de 2020.

BRASIL. 2020. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 1, de 13 de janeiro de 2020.** Proíbe a importação, a fabricação, a comercialização e o uso de aditivos melhoradores de desempenho que contenham os antimicrobianos tilosina, lincomicina, e tiamulina. Diário Oficial da União, Brasília -DF, 13 jan. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa nº 162, de 1º de julho de 2022.** Estabelece a ingestão diária aceitável (IDA), a dose de referência aguda (DRfA) e os limites máximos de resíduos (LMR) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal. Diário Oficial da União: seção 1, p. 238, 6 jul. 2022.

BRASIL. **Decreto nº 30.691, de 29 de março de 1952.** Aprova o novo regulamento da inspeção industrial e sanitária de produtos de origem animal. Diário Oficial da União, Rio de Janeiro, RJ, Seção 1, p. 10,785,jul. 1952.

BRASIL. **Decreto nº 9.013, de 29 de março de 2017.** Regulamenta a Lei Nº 1.283, de 18 de dezembro de 1950, e a Lei Nº 7.889, de 23 de novembro de 1989, que dispõem sobre a inspeção industrial e sanitária de produtos de origem animal. Diário Oficial da União, 30 mar 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 58 de 6 de Novembro de 2019.** Diário Oficial da União, Brasília, Ed. 2016. Seção 1. Página 17. 2019.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Plano de Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes PNCRC / Animal.** 24 de março de 2017.

BRASIL. **Portaria n.º 193 de 12 de maio de 1998.** Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regulamento Técnico Para Licenciamento e Renovação de Licença de Antimicrobianos de Uso Veterinário, 1998.

BRASIL. 1999. 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. 2003. **Instrução Normativa nº 09, de 27 de junho de 2003.** Proíbe a fabricação, a manipulação, o fracionamento, a comercialização, a importação e o uso dos princípios ativos cloranfenicol nitrofurano e os produtos que contenham estes princípios ativos, para uso veterinário e suscetível de emprego na alimentação de todos os animais e insetos. Diário Oficial da União, Brasília, 27 jun. 2003.

BRITO, J. R. F.; DIAS, J. C. **A qualidade do leite.** 1998.

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

BRITO, M. A. V. P. e; LANGE, C. C. **Resíduos de antibióticos no leite.** Embrapa Gado de Leite Comunicado Técnico, 2005.

BRITO, U. M. B. et al. **Detecção de resíduos de substâncias com ação antimicrobiana nos leites uat e pasteurizado comercializados no município de Itabuna-bahia.** Revista Veterinária e Zootecnia, v. 23, n. 1, p. 123-130, 2016.

CALLEFE, J. L. R.; LANGONI, H.. **Qualidade do leite: uma meta a ser atingida.** Revista Veterinária e Zootecnia, v. 22, n. 2, p. 151-162, 2015.

CAMPOS, O. F. de; MIRANDA, J. E. C. de. **Gado de leite:** o produtor pergunta, a Embrapa responde. Brasilia, DF: Embrapa; Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, 2013.

Carne bovina e milho são destaques na exportação brasileira. **Ministério da Agricultura e Pecuária.** Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/carne-bovina-e-milho-sao-destaques-na-exportacao-brasileira>>. Acesso em 10 de jun. de 2024.

CEPEA - Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada.

**PECUÁRIA/CEPEA:** Produção brasileira de carne bovina bate recorde em 2023. Disponível em: <<https://cepea.esalq.usp.br/br/releases/pecuaria-cepea-producao-brasileira-de-carne-bovina-bate-recorde-em-2023.aspx>>. Acesso em: 24 de jun. de 2024.

CEPEA - Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada. **PIB do Agronegócio Brasileiro.** 11 jul. 2024. Disponível em: <<https://www.cepea.esalq.usp.br/br/pib-do-agronegocio-brasileiro.aspx>>. Acesso em 24 de jun. de 2024.

CHIESA, Luca Maria et al. **Analysis of antibiotic residues in raw bovine milk and their impact toward food safety and on milk starter cultures in cheese-making process.** Lwt - Food Science and Technology, 2020.

CUSSOLIM, P. A. et al. **Mecanismos de resistência do Staphylococcus aureus a antibióticos.** Revista facultades do saber, v. 6, n. 12, p. 831-843, 2021.

DUEÑEZ, J. J. et al. **Revisión:** residuos de antibióticos en la carne, un problema de salud pública en Colombia. Spei Domus, v. 18, n. 1, p. 1-26, 2022.

FARIÑA, N. **Resistencia bacteriana:** un problema de salud pública mundial de difícil solución. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, v. 14, n. 1, p. 04-05, 2016.

FAVAS, I. M. C. **Tetraciclinas no leite e no mel.** 2014.

FEITOSA, T. **Contaminação. Conservação e Alteração da Carne.** Fortaleza: EMBRAPA-CNTAP, v. 34, 1999.

FERNANDEZ-LLIMOS, F. **Manual da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares sobre Antimicrobianos.** Coimbra: Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares, 2022

GOMES, D. de M. **Resíduos de antibióticos promotores de crescimento em produtos de origem animal.** RECIMA21 - Revista científica Multidisciplinar, 2004.

GOMES, M. F.. **Avaliação da eficiência de "kits" destinados à detecção de resíduos de antimicrobianos em leite de vacas tratadas com ivermectina e abamectina.** Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

GOULART, R. C. D. **Avaliação de antimicrobianos como promotores de crescimento via mistura mineral para bovinos de corte em pastejo.** Tese de Doutorado. Tesis de Doctorado en Ciencia Animal y Pasturas. Piracicaba, Universidad de San Pablo. 2010.

GUERRA, A. C. M. **Farmacocinética, farmacodinâmica e monitorização sérica de β-lactânicos.** Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade de Lisboa, 2020.

GUIMARÃES, A. S.; CARVALHO, B. C. de. **Saúde única:** o conceito abrangente e definitivo. Anuário Leite, p. 36-37, 2021.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. da S.; PUPO, M. T. **Antibióticos:** importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Química nova, v. 33, p. 667-679, 2010

JÚNIOR, A. P. M. ; MARTINS, T. M.; BORGES, A. M. **Abordagem diagnóstica e de tratamento da infecção uterina em vacas.** Rev. Bras. Reprod. Anim, v. 35, p. 293-298, 2011.

LANGONI, H. et al. **Considerações sobre o tratamento das mastites.** Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 37, p. 1261-1269, 2017.

LEIRA, M. H. et al. **Fatores que alteram a produção e a qualidade do leite:** Revisão. Pubvet, v. 12, p. 172, 2018

LENTZ, S. A. M. **Atualização sobre Uso Racional de Antimicrobianos e Boas Práticas de Produção.** Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde – CIEVS 2022.

LIMA, C. C.; BENJAMIM, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. dos. **Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão.** CuidArte Enfermagem, p. 105-113, 2017.

LOBATO, C. L. D. S.; SANTOS, J. R. G. de los. **Resíduos de antibióticos no leite: causas e impactos para a indústria e saúde pública.** Science And Animal Health, 7: 232–250. 2019.

LOBATO, J. F. P.; FREITAS, A. K. de. **Carne bovina: Mitos e verdades.** Pecuária Competitiva. São Paulo: FEDERACIT, 2006.

MCEWEN, S. A. ; FEOOR KA-CRA Y. J . **Antimicrobial use and resistance in animals.** Clinical Infectious Diseases , Chicago , v. 34, n . 3. p. 93- 106, 2002.

MINETTO, L. **Antibióticos macrolídeos:** determinação e identificação de metabólitos e subprodutos de degradação em efluente hospitalar. Dissertação (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, 2013.

NICODEMO, M. L. F. **Uso de aditivos na dieta de bovinos de corte.** Campo Grande: Embrapa Gado de Corte, 2001.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Resistência antimicrobiana.** Disponível: <<https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>>. Acesso em: 30 de ago de 2024.

PAIXÃO, L. C. A.; DE ALMEIDA, M. M. Y. **Carne Bovina:** expansão nas exportações e exigências internacionais. Revista Interface Tecnológica, v. 17, n. 2, p. 556-566, 2020.

PAULA, R. A. de O. **Resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal:** análise crítica das bulas e avaliação histórica dos programas de monitoramento no Brasil. 2017.

PAZ, L. P. da S. da. **Contaminação química por antimicrobianos em leite e impactos na saúde pública:** uma revisão. Dissertação (Graduação em Medicina Veterinaria) - Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2019.

PERCIO, C. et al. **Bovinocultura de corte brasileira sem o uso de antibióticos:** Consequências e alternativas. Horizontes Das Ciências Sociais Rurais, v. 2, p. 306-321, 2019.

PEREIRA, M. N.; SCUSSEL, V. M. **Resíduos de antimicrobianos em leite bovino:** fonte de contaminação, impactos e controle. Revista de Ciências Agroveterinárias, v. 16, n. 2, p. 170-182, 2017.

PRADO, P. C. do. **Resíduos de antimicrobianos em carnes bovina e de frango, e suas implicações na saúde pública:** uma revisão sistemática. Dissertação (Graduação em Medicina Veterinaria) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

Resistência Antimicrobiana. **Organização Pan-Americana De Saúde.** Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>>. Acesso em 01 de setembro de 2024.

ROCHA, D. T. da.; CARVALHO, G. R.; RESENDE, J. C. de. **Cadeia produtiva do leite no Brasil: produção primária.** Embrapa, 2020.

RODRIGUES, D. F. et al. **Modulação da resistência a drogas por Furocumarinas e Furocromonas em Staphylococcus aureus.** Dissertação (Mestrado em biologia celular e molecular) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2022.

SAAB, A. B. et al. **Prevalência e etiologia da mastite bovina na região de Nova Tebas, Paraná.** Semina: Ciências Agrárias, v. 35, n. 2, p. 835-843, 2014.

SANTOS, J. B. dos et al. **Pododermatite de Paradígito em Bovinos:** Revisão de literatura. Research, Society and Development, v. 11, n. 15. 2022.

SANTOS, N. de Q. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar.** Texto & Contexto-Enfermagem, v. 13, p. 64-70, 2004.

SARTARELLI, N. C.; BRONDI, S. H. G.; NOGUEIRA, A. R. de A. **Determinação de resíduos de medicamentos veterinários em carne bovina.** 2009.

SCHERER, T. **Verificação quantitativa dos métodos qualitativos oficiais para detecção de fraude em leite.** Dissertação (Bacharel em Química Industrial) - Centro Universitário UNIVATES, Lajeado, 2016.

SEJAS, L. M. et al. **Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 39, p. 27-35, 2003.

SHTROBLYA, A. L. et al. **Potential risks of sulfametoxazole/Trimetoprim.** 2021.

SILVA, B. C. U. **Resíduos de antibióticos e antiparasitários em alimentos de origem animal.** Senior thesis. Universidade Estadual Paulista—Júlio de Mesquita Filho. Araraquara. São Paulo. Brasil, 2015.

SILVA, C. M. da. et al. **Determinação do impacto ambiental de antibióticos frente à flora bacteriana do solo.** Anais do Congresso Brasileiro de Gestão Ambiental e Sustentabilidade, 2017.

SILVA, J. M. B. da; HOLLENBACH, C. B.. **Fluoroquinolonas x Resistência bacteriana na medicina veterinária.** Arquivos do Instituto Biológico, v. 77, n. 2, p. 363-369, 2010.

SILVA, L. C. da; CARDOSO, A. M.; Vieira, J. M. B. D. **Dispersão da resistência a antimicrobianos no ambiente sob o conceito de Saúde Única.** Concilium, 22(6), 937–948, 2022.

SILVA, L. R.; SANTOS, B. de F.; FERREIRA, M. de F. F. **A Produção do leite de vacas holandesas.** Revista de Trabalhos Acadêmicos - Universo Belo Horizonte, v. 1, n. 8, 2023.

SILVA-KAZAMA, D. C.; KAZAMA, R. **Contaminantes em alimentos de origem animal:** leite e carne de bovinos. Ciências agrárias, p. 98, 2017.

SIQUEIRA, K. B. **O mercado consumidor de leite e derivados.** Circular Técnica Embrapa, v. 120, p. 1-17, 2019.

SIQUEIRA, N. S. et al. **O uso da gentamicina e sua monitorização terapêutica.** Dissertação (Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

SIVIERO, E. et al. **Detecção de resíduos de antibióticos em produtos lácteos.** Enciclopédia Biosfera, v. 18, n. 37, 2021

SOUZA, D. **Perigos da carne contaminada.** Conselho Federal de Medicina Veterinária. Disponível em: <https://www.cfmv.gov.br/perigos-da-carne-contaminada>

[/comunicacao/noticias/2014/02/18/#:~:text=A%20carne%20quando%20n%C3%A3o%20passa,bact%C3%A9rias%20no%20organismo%20dos%20humanos](http://comunicacao/noticias/2014/02/18/#:~:text=A%20carne%20quando%20n%C3%A3o%20passa,bact%C3%A9rias%20no%20organismo%20dos%20humanos). Acesso em: 21 de junho de 2024.

SOUZA, J. W. S. et al. **Resíduos de antibióticos em leite bovino**. Zootecnia: Tópicos atuais em pesquisa- Volume 4, v. 4, n. 1, p. 152-165, 2023.

SOUZA, M. I.; LAGE, M. E.; PRADO, C. **Resíduos de antibióticos em carne bovina**. Enciclopédia Biosfera, v. 9, n. 16, 2013.

SPINOSA, H. de S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2017.

SPISSO, B. F.; NÓBREGA, A. W. de; MARQUES, M. A. S. **Resíduos e contaminantes químicos em alimentos de origem animal no Brasil**: histórico, legislação e atuação da vigilância sanitária e demais sistemas regulatórios. Ciência & Saúde Coletiva, v. 14, p. 2091-2106, 2009.

TIMM, C. D.; OLIVEIRA, D. dos S. de. **Nova legislação do leite no Brasil**. Ciência & Tecnologia Veterinária, v. 16, n. 01, 2011.

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, p. 1-7, 2008.

TRONCO, V. M.. **Manual para Inspeção da Qualidade do Leite**. 4a ed. Santa Maria: Editora da UFSM, 2010.

VALENTIM, J. K. et al. **Implicações sobre o uso de promotores de crescimento na dieta de frangos de corte**. Revista Eletrônica NutriTime, 2019.

VENTURINI, K. S.; SARCINELLI, M. F.; SILVA, L. C. da. Características do leite. **Boletim Técnico, Universidade Federal do Espírito Santo**, Pró-Reitoria de Extensão, Programa Institucional de Extensão, PIE-UFES, v. 1007, n. 6, 2007.

VILELA, D. et al. **Produção de leite no cerrado**: conjuntura e análises. Embrapa gado de leite, 2022.