



## Panorama da ocorrência de resíduos de medicamentos veterinários em leite no Brasil

**Rosana Gomes Ferreira<sup>1</sup>, Bernardete Ferraz Spisso<sup>2</sup>, Iracema Maria de Carvalho da Hora<sup>3</sup>, Mychelle Alves Monteiro<sup>4</sup>, Mararlene Ulberg Pereira<sup>5</sup>, Rafaela Pinto da Costa<sup>6</sup>, Betânia de Souza Carlos<sup>7</sup>**

O objetivo deste trabalho foi elaborar um panorama sobre a ocorrência de resíduos de medicamentos veterinários em leite no Brasil, compilando tanto os publicados por autoridades governamentais quanto por instituições acadêmicas. Os dados foram obtidos por meio de pesquisa bibliográfica. Esta pesquisa identificou 35 publicações sobre monitoramentos de resíduos de medicamentos veterinários em leite no país, das quais 34 apresentaram dados sobre o monitoramento de resíduos de antimicrobianos e 10 sobre a ocorrência de resíduos de antiparasitários. Quanto ao número de ocorrências de resíduos de antimicrobianos no leite, os beta-lactâmicos e as tetraciclina foram os responsáveis pela maior incidência de amostras com resultados acima dos limites de detecção dos métodos empregados. 4 das 9 referências encontradas sobre monitoramentos de anfenicóis apresentaram a ocorrência de cloranfenicol e florfenicol. Apenas três referências apresentaram a ocorrência de amostras com teores acima do Limite Máximo de Resíduos (LMR), cujos analitos foram a benzilpenicilina, da classe dos beta-lactâmicos e o aminoglicosídeo estreptomicina/diidroestreptomicina. Apenas 7 (20,0%) das referências avaliadas apresentaram resultados insatisfatórios para antimicrobianos com relação à legislação brasileira. Com relação aos antiparasitários, 5 de 10 referências (50,0%) apresentaram resultados acima do LMR.

**Palavras-chave:** resíduos de medicamentos veterinários, leite, ocorrência de resíduos.

### Overview on veterinary drug residues occurrence in milk in Brazil

The objective of this work is an overview on the occurrence of veterinary drugs residues in milk in Brazil, gathering as much data as from those published by governmental authority and by academic institutions. Data were obtained through literature search. This search found 35 publications on monitoring of residues of

<sup>1</sup> Especialista em Segurança Alimentar e Qualidade Nutricional, Laboratório de Resíduos de Medicamentos Veterinários, Departamento de Química, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ. Correspondência: Av. Brasil, 4365, Manguinhos, CEP 21040-360, Rio de Janeiro, RJ. E-mail: rosana.ferreira@incqs.fiocruz.br.

<sup>2</sup> Dra. em Vigilância Sanitária, Laboratório de Resíduos de Medicamentos Veterinários, Departamento de Química, INCQS, FIOCRUZ.

<sup>3</sup> Profa. Ms. em Medicina Veterinária, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ).

<sup>4</sup> Ms. Ciências em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Laboratório de Resíduos de Medicamentos Veterinários, Departamento de Química, INCQS, FIOCRUZ.

<sup>5</sup> Especialista em Vigilância Sanitária, Laboratório de Resíduos de Medicamentos Veterinários, Departamento de Química, INCQS, FIOCRUZ.

<sup>6</sup> Mestranda em Vigilância Sanitária, INCQS, FIOCRUZ.

<sup>7</sup> Bolsista do Programa de Inovação Tecnológica (INOVATEC), Laboratório de Resíduos de Medicamentos Veterinários, Departamento de Química, INCQS, FIOCRUZ.

veterinary drugs in milk in the country, 34 out of the total presented data on the monitoring of antimicrobial residues and 10 on the occurrence of residues of antiparasitics. Regarding the number of occurrences of residues of antimicrobials in milk, the beta-lactams and the tetracyclines were responsible for the higher incidence of samples with results above the detection limits of the employed methods. 4 of 9 references found on the amphenicols monitoring showed the presence of chloramphenicol and florphenicol. Only three showed the occurrence of samples with levels above the Maximum Residue Limit (MRL), which analyte was benzylpenicillin, from the class of beta-lactam antibiotics and the aminoglycoside streptomycin/dihydrostreptomycin. Only 7 (20.0%) of the evaluated references showed unsatisfactory results for antimicrobials with respect to Brazilian legislation. Regarding antiparasitics, 5 of 10 references (50.0%) showed results above the MRL.

**Key-words:** veterinary drugs residues, milk, occurrence of residues.

## INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos veterinários para promover o crescimento, controlar pragas, tratar e prevenir as enfermidades do gado leiteiro pode deixar resíduos potencialmente perigosos no leite e nos derivados lácteos, quando são administrados de maneira indevida, sem respeitar as indicações dos receituários e os períodos de carência. Os principais medicamentos veterinários usados na pecuária leiteira são os antimicrobianos e antiparasitários [1].

Os processos de pasteurização, fervura e esterilização do leite não eliminam os resíduos destes medicamentos, ocasionando problemas para a indústria e preocupação para a Saúde Pública [2].

Na indústria de laticínios a presença de resíduos de antimicrobianos no leite pode gerar efeitos microbiológicos indesejáveis na produção de laticínios pela inibição da flora bacteriana como a interferência das características organolépticas e tecnológicas dos produtos lácteos industrializados, causando consideráveis perdas econômicas [1,2].

A presença de resíduos de antimicrobianos no leite é um tema de interesse para a Saúde Pública, pois estes podem desencadear reações de hipersensibilidade, alergia, resistência à antibioticoterapia, ação carcinogênica ou mutagênica, além de provocarem o surgimento de resistência bacteriana [3].

No Brasil, a Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) estabelece que os anfenicóis, as tetraciclina, os beta-lactâmicos (benzilpenicilinas e cefalosporinas), as quinolonas e as

sulfonamidas sistêmicas são de uso exclusivo em produtos antimicrobianos de uso veterinário, sendo vedada a sua utilização como aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho ou como conservantes de alimentos para animais [4].

As substâncias antiparasitárias, como as avermectinas, também são medicamentos de uso frequente na medicina veterinária para o controle de endo e/ou ectoparasitas na forma de uma ampla gama de produtos comerciais como vermífugos, larvicidas e outros, que podem acarretar problemas no processamento tecnológico de derivados do leite, sendo necessários mais estudos para avaliar seus efeitos. Para o gado de leite, existem diversas recomendações para a não utilização em vacas durante a lactação pela persistência do produto no leite [3].

As avermectinas possuem largo espectro de atividade em doses baixas e sua alta lipossolubilidade favorece a deposição no local de aplicação por via subcutânea, prolongando seu tempo de permanência no organismo. As concentrações nos fluidos orgânicos podem permanecer por longos períodos e se acumular no leite, podendo ocorrer o risco de ingestão pelos consumidores [5].

O controle de resíduos de medicamentos veterinários, portanto, representa uma importante medida para assegurar proteção ao consumidor. No Brasil, a Instrução Normativa nº 62, de 29 de dezembro de 2011, do MAPA, exige a pesquisa periódica de resíduos de antibióticos em leite, que não devem ser superiores aos Limites Máximos de Resíduos (LMRs) previstos para cada grupo químico específico [6]. De acordo com a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, é atribuição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a regulamentação, o

controle e a fiscalização de alimentos, no que se refere a limites de resíduos de medicamentos veterinários [7].

Os LMRs de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal harmonizados no âmbito do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL) pela Resolução Grupo Mercado Comum (GMC) nº 54, de 29 de setembro de 2000 [8], foram internalizados no Brasil pelo MAPA através da Instrução Normativa nº 12, de 10 de abril de 2001 [9]. Estas legislações citam que no caso de substâncias proibidas ou não autorizadas, uma vez que não é possível estabelecer os LMRs, são adotados níveis de ação, baseados no estado da arte das metodologias analíticas empregadas para a avaliação da conformidade dos produtos.

Existem vários métodos de análises utilizados na detecção e/ou quantificação de resíduos e contaminantes em alimentos, que podem ser divididos em métodos de triagem e de confirmação. Os métodos de triagem podem detectar a presença da substância ou classe de substâncias no nível de interesse e incluem principalmente os bioensaios, enquanto os métodos de confirmação proporcionam informações completas ou complementares para identificação e, se necessário, quantificação do analito [10].

Os métodos de triagem utilizados para determinar resíduos de medicamentos veterinários normalmente são testes baseados na inibição de crescimento microbiano, testes imunológicos e testes enzimáticos com receptores específicos, além de técnicas cromatográficas [10].

Os métodos de confirmação para análises de resíduos, de acordo com a Decisão da Comissão Europeia 657, de 12 de agosto de 2002, necessitam comprovar informações sobre a estrutura química do analito. Normalmente, são métodos que empregam as técnicas de cromatografia e espectrometria de massas [11].

A Decisão da Comissão Europeia 657/2002 prevê requisitos para os métodos analíticos utilizados em análise de amostras oficiais e especifica critérios comuns para a validação dos métodos e interpretação dos resultados analíticos de laboratórios oficiais [11].

Objetivando o controle e a vigilância dos resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal, o MAPA criou o Plano Nacional de

Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal (PNCR) e a ANVISA criou o Programa de Análises de Resíduos de Medicamentos Veterinários (PAMVet).

O PNCR, instituído pela Instrução Normativa nº 42, de 20 de dezembro de 1999, regulamenta os procedimentos para o monitoramento e a investigação dos níveis de resíduos e contaminantes nos setores de carne, mel, leite e pescado [12].

O PAMVet, iniciado em 2002, foi oficialmente instituído pela RDC nº 253, de 16 de setembro de 2003, e tem o propósito de avaliar os riscos do consumo de alimentos provenientes de animais em que foram utilizados medicamentos veterinários [13].

Como ponto de partida para efeito de interpretação dos resultados do PAMVet [14], foram considerados os LMRs de medicamentos veterinários harmonizados no MERCOSUL. Para aqueles medicamentos veterinários cujos valores de LMRs não estão estabelecidos no MERCOSUL, foram adotadas as referências internacionais na seguinte ordem: *Codex Alimentarius* [15], União Europeia (EU) [16] e *Food and Drug Administration* (FDA) [17].

O objetivo deste artigo foi traçar um panorama sobre a ocorrência de resíduos de medicamentos veterinários em leite no Brasil e avaliar quais métodos analíticos estão sendo utilizados, compilando tanto os dados publicados por autoridades governamentais quanto por instituições acadêmicas.

## MÉTODO

Os dados de ocorrência de resíduos de medicamentos veterinários em leite foram obtidos através de pesquisa bibliográfica, no período de dezembro/2010 a abril/2012, nas bases *Scientific Electronic Library On Line* (SciELO), PubMed, Portal de Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e *SciFinder Scholar*. Na busca, foram utilizados os termos “*monitoring*”, “*ocurrence*”, “*veterinary drugs in milk*”, “*residues*” e “*milk*”. Foram selecionados os artigos publicados a partir do ano 2000 que apresentaram resultados de análises de resíduos de medicamentos veterinários em amostras de leite.

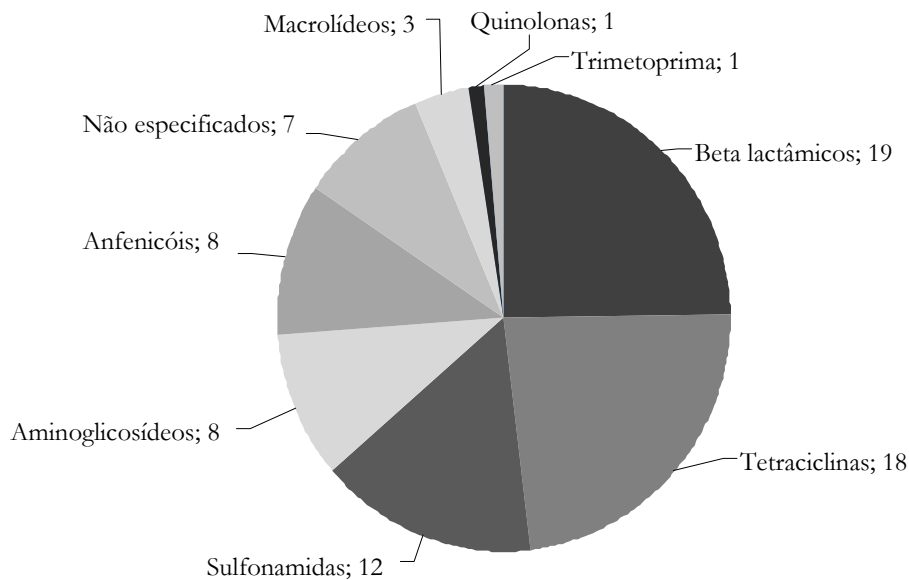
Além de portais científicos, o levantamento bibliográfico foi realizado em periódicos impressos, no portal da ANVISA – onde estão disponíveis os relatórios do PAMVet – e no Sistema de Consulta à Legislação (SISLEGIS) do MAPA, através do qual pôde-se consultar os resultados do PNCR.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta pesquisa identificou 35 publicações sobre análises de resíduos de medicamentos veterinários em leite, das quais 34 apresentaram dados sobre pesquisa de resíduos de antimicrobianos e 10

sobre a ocorrência de resíduos de antiparasitários, sendo que das 35 referências, 9 apresentaram resultados de monitoramentos de resíduos de antimicrobianos e antiparasitários, simultaneamente. A distribuição, por classe, do total de publicações encontradas com dados de análises de resíduos de antimicrobianos está ilustrado na Figura. De acordo com os resultados da pesquisa realizada, percebe-se que os  $\beta$ -lactâmicos e as tetraciclínas foram as classes de antimicrobianos mais monitoradas no leite, seguidas das sulfonamidas, dos anfenicóis e dos aminoglicosídeos, e por último, das quinolonas e trimetoprima.

**Figura.** Distribuição do total de publicações encontradas com dados de análises de resíduos de antimicrobianos em leite no Brasil divididos por classe de antimicrobianos



Avaliando-se os métodos analíticos utilizados nos monitoramentos, observou-se que em sua maioria foram empregados métodos de triagem para avaliar os resíduos de antimicrobianos no leite, embora nem todas as referências estudadas apresentassem o método analítico utilizado. A Tabela 1 mostra os testes analíticos e *kits* comerciais utilizados nas análises de triagem dos trabalhos pesquisados.

Foi verificado que os antimicrobianos das classes dos  $\beta$ -lactâmicos e das tetraciclínas foram os que apresentaram maior variedade de métodos

analíticos de triagem por *kits* comerciais, os quais foram o *Charm – Test*<sup>TM</sup> (*Charm Science Incorporation*, EUA) [18], *Charm SL – Test*<sup>TM</sup> (*Charm Science Incorporation*, EUA) [19], *Teste Copan CH ATK*<sup>®</sup> (*Copan Italia Spa*, Itália) [19], *Dehotest – P*<sup>®</sup> (*Gist Brocades*, Holanda) [20,21], *Dehotest – SP*<sup>®</sup> (*Gist Brocades*, Holanda) [14,22-24] e *Snap Test*<sup>®</sup> (*Idexx Laboratories*, EUA) [5,14,19,20,25-30].

Para a determinação de gentamicina, antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, foram citados três métodos analíticos de triagem por *kits* comerciais: o *SNAP Gentamicin*<sup>®</sup> (*Idexx Laboratories*,

**Tabela 1.** Testes analíticos e *kits* comerciais utilizados nas análises de triagem dos trabalhos pesquisados

Método Analítico	Testes e <i>kits</i> comerciais	Classes de antimicrobianos detectadas	Referências	Total de trabalhos por método
Inibição do crescimento microbiano	<i>ADM</i> <sup>®</sup> – <i>Antimicrobial Diffusion Method</i> (Chr. Hansen S.A., Peru)	NE	37	1
	<i>Charm – Test</i> <sup>™</sup> (Charm Science Incorporation, EUA)	Aminoglicosídeo Beta-lactâmicos Macrolídeo Tetraciclina Sulfonamidas	18	1
	<i>Copan CH ATK</i> <sup>®</sup> (Copan Italia Spa, Itália)	Beta-lactâmicos Tetraciclina Sulfonamidas	19	1
	<i>Delvotest – P</i> <sup>®</sup> (Gist Brocades, Holanda)	Beta-lactâmicos Tetraciclina Sulfonamidas	20,21	2
	<i>Delvotest – SP</i> <sup>®</sup> (Gist Brocades, Holanda)	Aminoglicosídeo Beta-lactâmicos	14, 22, 23, 24	4
	<i>Delvotest – SP/SP Mini</i> <sup>®</sup> (DSM Food Specialties Ingredients, Holanda)	NE	48	1
	<i>Eclipse 50</i> <sup>®</sup> (Cap-Lab Indústria e Comércio Ltda., Brasil)	NE	35	1
	Método do disco em placa	NE	32, 33, 34	3
Método do iogurte	NE	36	1	
ELISA	<i>Charm SL – Test</i> <sup>™</sup> (Charm Science Incorporation, EUA)	Beta-lactâmicos Tetraciclina Sulfonamidas	19	1
	<i>Cite Probe Gentamicin Test</i> <sup>®</sup> (Idexx Laboratories, EUA)	Aminoglicosídeo	20	1
	<i>ELA neomycin</i> <sup>®</sup> (Euro-Diagnostica, Holanda)	Aminoglicosídeo	5, 27, 28, 30	4
	<i>Ridascreen chloramphenicol</i> <sup>®</sup> (R-Biopharm, Alemanha)	Anfenicol	5, 27, 28, 30	4
	<i>Ridascreen streptomycin</i> <sup>®</sup> (R-Biopharm, Alemanha)	Aminoglicosídeo	5, 26, 27, 28, 30, 31	6
	<i>Snap beta-lactam Test</i> <sup>®</sup> (Idexx Laboratories, EUA)	Beta-lactâmicos	5, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30	8
	<i>Snap gentamicin Test</i> <sup>®</sup> (Idexx Laboratories, EUA)	Aminoglicosídeo	27, 28	2
<i>Snap tetracycline Test</i> <sup>®</sup> (Idexx Laboratories, EUA)	Tetraciclina	5, 14, 19, 20, 26, 27, 28, 30	8	

NE: não especificado.

EUA) [27,28], o *Charm – Test*™ (*Charm Science Incorporation*, EUA) [18] e o *Cite Probe Gentamicin Test*® (*Idexx Laboratories*, EUA) [18,20].

Apenas um método analítico de triagem foi citado para a determinação dos aminoglicosídeos estreptomicina/diidroestreptomicina e neomicina, do anfenicol cloranfenicol e do macrolídeo tilosina. Tais métodos foram os *kits* comerciais *Ridascreen streptomycin*® (*R-Biopharm*, Alemanha) [26-28,30,31], *ELA neomycin*® (*Euro-Diagnostica*, Holanda) [5,27,28,30], *Ridascreen chloramphenicol*® (*R-Biopharm*, Alemanha) [5,26,27,28,30,31] e *Charm – Test*™ (*Charm Science Incorporation*, EUA) [18], respectivamente.

Os *kits* comerciais *Charm – Test*™ (*Charm Science Incorporation*, EUA) [18], *Copan CH ATK*® (*Copan Italia Spa*, Itália) [19], *Charm SL – Test*™ (*Charm Science Incorporation*, EUA) [19] e *Delvotest – SP/SP Mini*® (*DSM Food Specialties Ingredients*, Holanda) [21] também foram citados como métodos analíticos na determinação de sulfonamidas.

Outros métodos analíticos de triagem, como por exemplo, o método do disco em placa [32-34], o *kit* comercial *Eclipse 50*® (*Cap-Lab Indústria e Comércio Ltda*, Brasil) [35], o método do iogurte [36] e *ADM*® – *Antimicrobial Diffusion Method* (*Cbr. Hansen S.A.*, Peru) [37], foram citados sem especificar quais antimicrobianos detectam.

Os métodos analíticos *Delvotest P/SP*®, *ADM*®, *Eclipse 50*®, *Copan CH ATK*®, método do disco em placa e do iogurte são testes baseados na inibição de crescimento microbiano. Nestes testes a amostra de leite é colocada em contato com um micro-organismo sensível. Adicionam-se nutrientes e, após um período de incubação, se houver a presença de resíduos na amostra, observa-se a ausência do crescimento microbiano. Na ausência de resíduo, o crescimento microbiano é evidenciado pela produção de ácido, pela redução de corantes ou pela formação de uma camada visível de crescimento na superfície de Agar [23].

Os *kits* *Delvotest P*, *SP*, *SP/SP Mini*®, *ADM*®, *Copan CH ATK*® e *Eclipse 50*® são baseados no crescimento rápido e produção de ácido pelo *Bacillus stearothermophilus var. colidolactis* – para os 5 primeiros kits – e *Geobacillus stearothermophilus* – para o último – com consequente mudança de coloração do indicador ácido-base, como por exemplo, o corante púrpura de bromocresol [19,23,33,37].

O método do disco em placa também se utiliza de placas de Agar com o micro-organismo *B. stearothermophilus var. colidolactis* ou *Bacillus subtilis*. Se na amostra houver resíduos de antibióticos, o micro-organismo não se desenvolve apresentando um halo de inibição [33].

O método do iogurte baseia-se na inibição da formação de ácido pelo *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus*, que são micro-organismos tipicamente usados na cultura “*starter*” da fabricação de iogurtes. Na ausência de antimicrobianos, o processo fermentativo ocorre normalmente, havendo diminuição do pH e coagulação do leite, além de mudança de coloração do indicador [36].

Os testes *Cite Probe*®, *Charm SL – Test*™, *Snap Test*®, *ELA neomycin*® e *Ridascreen*® são métodos imunológicos baseados na reação dos antimicrobianos (antígeno) com um anticorpo ou receptor específico [18,20,27]. Os testes que utilizam este princípio empregam substâncias radioativas ou enzimas, na técnica conhecida como ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*). Nestes testes, quando uma amostra possui resíduos de antimicrobianos, há alteração de cor, devido à reação da enzima com o substrato.

As principais vantagens destes testes são seu baixo custo, a facilidade de execução e a possibilidade de diversas amostras poderem ser analisadas simultaneamente. Como desvantagem, os bioensaios fornecem apenas análises semiquantitativas, e podem dar origem a resultados falsos positivos [10].

Diferentes técnicas cromatográficas foram apresentadas para a análise de resíduos de antimicrobianos e antiparasitários em leite. Estas técnicas estão descritas na Tabela 2. Para antimicrobianos, algumas destas técnicas foram utilizadas na triagem e outras para análise direta ou como métodos de confirmação. A técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (CLAE-EM) foi utilizada na análise direta do macrolídeo eritromicina [5]. Com relação aos aminoglicosídeos Estreptomicina e Diidroestreptomicina (ESTP e DESTP), a técnica de Cromatografia Líquida acoplada a um Espectrômetro de Massas Sequencial (CLAE-EM/EM), com ionização química à pressão atmosférica (APCI, *Atmospheric Pressure Chemical Ionization*) e analisadores de massa do tipo quadrupolo por tempo de voo (QToF, *Quadrupolo Time-of-flight*) foi utilizada como método

**Tabela 2.** Técnicas cromatográficas apresentadas para a análise de resíduos de antimicrobianos e antiparasitários em leite

Tipo de Medicamento Veterinário	Classe dos medicamentos veterinários	Analitos	Técnica cromatográfica	Referências
Antimicrobianos	Aminoglicosídeo	ESTP/DESTP	CLAE – EM/EM com ionização química à pressão atmosférica (APCI) e analisador do tipo quadrupolo por tempo de voo (QTof)	31
	Anfenicol	CLFN, FLFN	CLAE – EM (simples quadrupolo)	5
		CLFN	CLAE – DAD (detector de arranjo de diodos)	39
	Beta-lactâmicos	CFPZ, CFTF, CFPN, CFZL, OXAC, DCLO, CLOX	CLAE – EM (simples quadrupolo)	5
		PEN G	CLAE – DAD (detector de arranjo de diodos)	5
		CFTF, OXAC, DCLO, CLOX, PEN G, PEN V	CLAE – EM/EM com ionização por <i>Electrospray</i> (ESI) e analisador do tipo triplo quadrupolo	38
		Macrolídeo	ERI	CLAE – EM (simples quadrupolo)
	Tetraciclina	CTC, OTC, TC	CLAE – UV (detecção por absorção no ultravioleta)	5, 30
		CTC, OTC, TC	CLAE – DAD (detector de arranjo de diodos)	39
		4-ECTC, 4-EOTC, 4-ETC, CTC, OTC, TC, DC, MTC	CLAE – EM/EM com ionização por <i>Electrospray</i> (ESI) e analisador do tipo triplo quadrupolo	41
Sulfonamidas		SDMT, SMTZ, STAZ	CLAE – RF (detecção por fluorescência)	5
	SMTZ, SMTX, SQNX	CLAE – DAD (detector de arranjo de diodos)	39	
Antiparasitários	Avermectinas	ABA, DOR, IVE	CLAE – RF (detecção por fluorescência)	5, 30

ABA: abamectina, DOR: doramectina, IVE: ivermectina, CFTF: ceftiofur, CFPN: cefapirina, CFPZ: cefoperazona, CFZL: cefazolina, CLFN: cloranfenicol, CTC: clortetraciclina, CLOX: cloxacilina, DC: doxiciclina, DCLO: dicloxacilina, DESTP: diidroestreptomicina, ERI: eritromicina, ESTP: estreptomicina, 4-ECTC: 4-epiclortetraciclina, 4-EOTC: 4-epioxitetraciclina, 4-ETC: 4-epitetraciclina, FLFN: florfenicol, MTC: metaciclina, OTC: oxitetraciclina, OXAC: oxacilina, PEN G: benzilpenicilina, PEN V: fenoximetilpenicilina, SDMT: sulfadimetoxina, SMTZ: sulfametazina, SMTX: sulfametoxazol, SQNX: sulfaquinoxalina, STAZ: sulfatiazol, TC: tetraciclina.

de confirmação [30]. Segundo o relatório do PAMVet referente às atividades de 2006 a 2007, utilizou-se a técnica de CLAE-EM com analisador de simples quadrupolo para confirmação qualitativa de  $\beta$ -lactâmicos da sub-classe das cefalosporinas e para análise de confirmação, quantitativa, de anfenicóis [5]. Também foi apresentada a técnica de CLAE-EM/EM com ionização por *Electrospray* (ESI) e analisadores de massa do tipo triplo quadrupolo para a análise de confirmação quantitativa de  $\beta$ -lactâmicos [38]. A técnica de Cromatografia de Alta Eficiência com Detector de Arranjo de Diodos (CLAE-DAD) foi utilizada na análise direta de anfenicóis, sulfonamidas e tetraciclina, simultaneamente [39], e de penicilina G [40]. Em outra pesquisa, utilizou-se a técnica de CLAE com detecção por fluorescência para análise direta de sulfonamidas [5]. Na determinação de tetraciclina foram citadas as técnicas cromatográficas CLAE-EM/EM com ionização por *Electrospray* (ESI) e analisador do tipo triplo quadrupolo para análise direta e como método de confirmação [41] e CLAE com detecção por absorção no ultravioleta para análise de triagem [5,30].

Para a determinação de avermectinas, a técnica de CLAE com detecção por fluorescência foi o único método analítico apresentado [5,30,42], embora somente 3 das 10 publicações encontradas sobre monitoramentos de antiparasitários tenham especificado o método analítico utilizado.

Uma das vantagens dos métodos cromatográficos sobre os *kits* comerciais é a capacidade de identificar os compostos individualmente. As técnicas cromatográficas são métodos analíticos mais específicos e seletivos. Como desvantagens podem ser citadas o elevado custo de aquisição, operação e manutenção da instrumentação e maior tempo de análise em relação aos *kits* comerciais.

O acoplamento da cromatografia líquida com a espectrometria de massas apresenta vantagens, como o fato de ter alta seletividade, quando se opera no modo de monitoramento de íon selecionado, o qual permite a identificação e a quantificação de picos sobrepostos; a boa detectabilidade; a possibilidade de avaliação da pureza do pico; a confirmação da presença do analito mediante a informação de massa molar e estrutural, sendo essa a característica mais relevante. Apesar do alto custo, o uso do espectrômetro de massas em CLAE está tornando-se mais comum [10].

A Decisão da Comissão Europeia 657/2002, estabelece que métodos de confirmação para resíduos

ou contaminantes orgânicos necessitam fornecer informações sobre a estrutura química do analito [11]. Várias técnicas ou combinações de técnicas são consideradas adequadas para a identificação dos compostos. Além disso, se uma única técnica não possuir especificidade suficiente, a identificação pode ser alcançada pela combinação adequada de diferentes técnicas [10].

Segundo Blasco *et al.* [10], as técnicas de detecção de diodos e fluorimétricas estão caindo em desuso, embora a Decisão da Comissão Europeia 657/2002 ainda as mantenha como possíveis técnicas de confirmação para antimicrobianos específicos. Existem ainda alguns trabalhos usando detecção por Ultravioleta (UV), mas como método de triagem. Hoje em dia, a confirmação de resíduos de antibióticos em alimentos é executada por CLAE-EM, principalmente CLAE-EM/EM.

Ambos os métodos de triagem e confirmação têm suas exigências específicas, as quais devem ser consideradas quando selecionada uma técnica analítica apropriada. O desenvolvimento, a otimização, e a validação de métodos analíticos adequados são elementos importantes para garantir a confiabilidade dos ensaios de resíduos de medicamentos veterinários.

Nas publicações encontradas avaliaram-se dados sobre os analitos, total de amostras analisadas, número de amostras com resultados acima do Limite de Detecção (LD) e acima do LMR, tipo de leite, região e períodos dos monitoramentos. Estes dados foram registrados na Tabela 3, para os antimicrobianos e na Tabela 4, para os antiparasitários.

Quanto ao número de ocorrências de resíduos de antimicrobianos no leite, muitas das publicações pesquisadas não especificaram quais analitos ou classes foram detectadas. Entre as que especificaram, os  $\beta$ -lactâmicos e as tetraciclina foram os responsáveis pela maior incidência de amostras com resultados acima dos LD. Porém, nem todas estas amostras foram submetidas a métodos de confirmação e para as que foram, nem todos os analitos puderam ser confirmados.

Oliveira *et al.* [31] relataram que das 299 amostras analisadas apenas 2 apresentaram resíduos de estreptomicina/diidroestreptomicina na análise de triagem, mas não foram confirmadas por CLAE-EM/EM.



**Tabela 3.** Resultado dos monitoramentos de antimicrobianos relatados nas referências estudadas

Classes	Analitos	Total de amostras analisadas	Total de amostras com resíduos acima do LD (%)	Total de amostras com resíduos acima do LMR (%)	Tipo de leite	Estado	Período do monitoramento	Referência
Aminoglicosídeos $\beta$ -lactâmicos Macrolídeos Sulfanamidas Tetraciclinas	GEN, AMOX, AMPI, CFTF, CFPN, PEN G, TIL, SDMT, SMTZ, OTC	210	24 (11,4%)	NE	cru	MG, RS, PR, SP	NE	18
$\beta$ -lactâmicos Sulfonamidas Tetraciclinas	NE	103	11 (10,7%)	NE	Cru	PA	2002 a 2004	19
Aminoglicosídeos $\beta$ -lactâmicos Tetraciclinas	GEN, AMOX, AMPI, CFPN, CFTF, PEN G, CTC, OTC, TC	300	13 (4,3%)	NE	pasteurizado e integral fazenda	RJ	1996 a 1997	20
$\beta$ -lactâmicos Sulfonamidas Tetraciclinas	CLOX, PEN G, SMDN, TC	21	7 (33,3%)	NE	Cru	MG	NE	21
Anfenicol Sulfonamidas Tetraciclinas	CLFN, SMTZ, SMTX, SQNX, CTC, OTC, TC	60	0 (0)	0 (0)	pasteurizado	SP	2006	39
Aminoglicosídeos Anfenicol $\beta$ -lactâmicos Macrolídeo Sulfonamidas Tetraciclinas	ESTP, NEO, CLFN, PEN G, ERI, CTC, OTC, TC	99	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2006	44

Continua

**Tabela 3.** Continuação

Classes	Analitos	Total de amostras analisadas	Total de amostras com resíduos acima do LD (%)	Total de amostras com resíduos acima do LMR (%)	Tipo de leite	Estado	Período do monitoramento	Referência
<b>Anfenicóis</b> <b>Trimetoprima</b>	CLFN, TMTP	83	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2011	47
<b>β-lactâmicos</b> <b>Quinolonas</b> <b>Sulfonamidas</b> <b>Tetraciclinas</b>	CFTF, CLOX, PEN G, PEN V, CPFX, ERFX, AOXL, ANLD, FMQN, SRFX, DFX, SDAZ, SDMT, SMTZ, SMTX, SQNX, SCPD, SDX, SMRZ, STAZ, CTC, TC, OTC, DC, OXC	73	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2011	47
	NE	96	15 (15,6%)	NE	pasteurizado e integral UHT	SP	NE	32
<b>NE</b>	NE	533	53 (9,9%)	NE	pasteurizado	GO	1997 a 1998	33
	NE	100	NE	NE	cru e pasteurizado	SP	NE	34
	NE	30	23 (76,7%)	NE	pasteurizado	CE	2009 a 2009	35
	NE	100	4	NE	NE	GO, MG, RJ, RS, SP	NE	36
	NE	26	10 (38,5%)	NE	pasteurizado	BA	1998 a 2009	37
	NE	20	0 (0)	0 (0)	informal, pasteurizado, UHT e em pó	PR	NE	24
	NE	162	6 (3,7%)	NE	Cru	SP	NE	48

Continua

**Tabela 3.** Continuação

Classes	Analitos	Total de amostras analisadas	Total de amostras com resíduos acima do LD (%)	Total de amostras com resíduos acima do LMR (%)	Tipo de leite	Estado	Período do monitoramento	Referência
Aminoglicosídeos	ESTP/DESTP NEO	603 599	22 (3,6%) 18 (3,0%)	0 (0) 0 (0)	UHT e em pó	BA, ES, GO, MG, MS, PA, PR, RJ, RO, RS, SC, SP	2006 a 2007	5
	ESTP/DESTP	57	4 (7,0%)	NE	pasteurizado	RJ, MG e ES	2006 a 2006	26
	ESTP/DESTP GEN NEO	151 82 151	2 (1,3%) 4 (4,9%) 3 (2,0%)	1 (0,7%) NE 0 (0)	pasteurizado	PR	2005 a 2006	27
	ESTP/DESTP GEN NEO	260 260 167	1 (0,4%) 6 (2,3%) 29 (17,4%)	NE NE NE	pasteurizado	PR	2006 a 2007	28
	ESTP/DESTP NEO	308 230	NE 36 (16,0%)	NE NE	UHT e em pó	ES, GO, MG, PR, RJ, RS, SC, SP	2004 a 2005	30
	ESTP/DESTP	299	0 (0)	0 (0)	pasteurizado	SP	2009	31
Anfenicol	CLFN, FLFN, TAFN	603	62 (10,3%)	Não há LMR definido	UHT e em pó	BA, ES, GO, MG, MS, PA, PR, RJ, RO, RS, SC, SP	2006 a 2007	5
	CLFN	151	4 (2,6%)	Não há LMR definido	pasteurizado	PR	2005 a 2006	27
	CLFN	260	4 (1,5%)	Não há LMR definido	pasteurizado	PR	2006 a 2007	28
	CLFN	306	22 (7,0%)	Não há LMR definido	UHT e em pó	ES, GO, MG, PR, RJ, RS, SC, SP	2004 a 2005	30
	CLFN	60	0 (0)	Não há LMR definido	NE	NE	2009	49
	CLFN	60	0 (0)	Não há LMR definido	NE	NE	2010	50

Continua

**Tabela 3.** Continuação

Classes	Analitos	Total de amostras analisadas	Total de amostras com resíduos acima do LD (%)	Total de amostras com resíduos acima do LMR (%)	Tipo de leite	Estado	Período do monitoramento	Referência
<b>β-lactâmicos</b>	AMOX, AMPI, CFTF, CFPN, CFPZ, CFZL, CLOX, DCLO, OXAC, PEN G	607	6 (1,0%)	0 (0)	UHT e em pó	BA, ES, GO, MG, MS, PA, PR, RJ, RO, RS, SC, SP	2006 a 2007	5
	AMOX, AMPI, CFTF, PEN G	730	0 (0)	0 (0)	UHT e em pó	ES, MG, PR, RJ, RS, SC, SP	2002 a 2003	14
	AMOX, AMPI, CFTF, PEN G	32	0 (0)	0 (0)	Cru	RN	NE	22
	NE	50	5 (10,0%)	NE	pronto para consumo e tanques refrigeradores	SP	2004	23
	AMOX, AMPI, CFTF, CFPN, PEN G	10464	121 (1,16%)	NE	Cru	RS	1998 a 1999	25
	NE	57	8 (14,0%)	NE	pasteurizado	RJ, MG e ES	2006 a 2006	26
	AMOX, AMPI, CFPN, CFTF, PEN G	151	5 (3,3%)	NE	pasteurizado	PR	2005 a 2006	27
	AMOX, AMPI, CFPN, CFTF, PEN G	260	9 (3,5%)	NE	pasteurizado	PR	2006 a 2007	28
	AMOX, AMPI, CFLP, CLOX, PEN G	158	3 (1,9%)	NE	Cru	MG	NE	29
	NE	312	3 (1,0%)	0 (0)	UHT e em pó	ES, GO, MG, PR, RJ, RS, SC, SP	2004 a 2005	30
	PEN G	96	33 (34,4%)	NE	pasteurizado e integral UHT	SP	NE	32
	NE	30	0 (0)	0 (0)	Cru	PB	NE	51
	PEN G	43	36 (83,7%)	16 (37,2%)	pasteurizado	RJ	NE	40
AMOX, AMPI, CFPZ, CFZL, CFLX, CFTF, CLOX, DCLO, OXAC, PEN G	84	1 (1,2%)	1 (1,2%)	Cru	NE	NE	38	

Continua

**Tabela 3.** Continuação

Classes	Analitos	Total de amostras analisadas	Total de amostras com resíduos acima do LD (%)	Total de amostras com resíduos acima do LMR (%)	Tipo de leite	Estado	Período do monitoramento	Referência
Macrolídeos	ERI	465	0 (0)	0 (0)	UHT e em pó	BA, ES, GO, MG, MS, PA, PR, RJ, RO, RS, SC, SP	2006 a 2007	5
	CTC, OTC, TC	606	30 (5,0%)	0 (0)	UHT e em pó	BA, ES, GO, MG, MS, PA, PR, RJ, RO, RS, SC, ES, MG,	2006 a 2007	5
	CTC, OTC, TC	750	20 (2,7%)	0 (0)	UHT e em pó	PR, RJ, RS, SC, SP	2002 a 2003	14
	NE	57	31 (54,4%)	NE	pasteurizado	RJ, MG e ES	2006 a 2006	26
	CTC, OTC, TC	151	41 (27,2%)	NE	pasteurizado	PR	2005 a 2006	27
	CTC, OTC, TC	260	48 (18,5%)	NE	pasteurizado	PR	2006 a 2007	28
Tetraciclinas	NE	312	21 (7,0%)	0 (0)	UHT e em pó	ES, GO, MG, PR, RJ, RS, SC, SP	2004 a 2005	30
	NE	30	10 (33,3%)	NE	Cru	PB	NE	51
	CTC, DC, 4-ECTC, 4-EOTC, 4-ETC, MTC, OXT, TC	100	14 (14,0%)	0 (0)	pasteurizado	RJ	2009 a 2010	41
	CTC, OTC, TC	116	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2007	45
	CTC, OTC, TC	80	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2008	46
	CTC, OTC, TC	159	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2009	49
	CTC, OTC, TC	154	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2010	50

Continua

**Tabela 3.** Continuação

Classes	Analitos	Total de amostras analisadas	Total de amostras com resíduos acima do LD (%)	Total de amostras com resíduos acima do LMR (%)	Tipo de leite	Estado	Período do monitoramento	Referência
Sulfonamidas	SDMT, SMTZ, STAZ	601	73 (12,1%)	0 (0)	UHT e em pó	BA, ES, GO, MG, MS, PA, PR, RJ, RO, RS, SC, SP	2006 a 2007	5
	NE	30	3 (10,0%)	NE	Cru	PB	NE	51
	SDMT, SMTZ, STAZ	65	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2006	44
	SDAZ, SDMT, SDPZ, SMTZ, SQNX, STAZ	67	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2007	45
	SDMT, SMTZ, STAZ	56	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2008	46
	SDMT, SMTZ, STAZ	61	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2009	49
	SDMT, SMTZ, STAZ	76	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2010	50

NE: não especificado, AMOX: amoxicilina, AMPI: ampicilina, ANLD: ácido nalidixico, AOXL: ácido oxolinico, CFLP: cefalosporina, CFTF: ceftiofur, CFPN: cefapirina, CFPZ: cefoperazona, CFZL: cefazolina, CLFN: cloranfenicol, CPFX: ciprofloxacina, CTC: clortetraciclina, CLOX: cloxacilina, DC: doxiciclina, DCLO: dicloxacilina, DESTP: diidroestreptomicina, DFX: difloxacino, ERFX: enrofloxacina, ERI: eritromicina, ESTP: estreptomicina, 4-ECTC: 4-epiclortetraciclina, 4-EOTC: 4-epioxitetraciclina, 4-ETC: 4-epitetraciclina, FLFN: florfenicol, FMQN: flumequina, GEN: gentamicina, MTC: metaciclina, NEO: neomicina, OTC: oxitetraciclina, OXAC: oxacilina, OXC: axaciclina, PEN G: benzilpenicilina, PEN V: fenoximetilpenicilina, SCPD: sulfaclopiridazina, SDAZ: sulfadiazina, SDMT: sulfadimetoxina, SDPZ: sulfadorpiridazina, SDX: sulfadoxina, SMRZ: sulfamerazina, SMTZ: sulfametazina, SMTX: sulfametoxazol, SQNX: sulfaquinoxalina, SRFX: saarafloxacina, STAZ: sulfatiazol, TAFN: tianfenicol, TC: tetraciclina, TIL: tilosina.

**Tabela 4.** Resultado dos monitoramentos de antiparasitários relatados nas referências estudadas

Classe	Analitos	Total de amostras analisadas	Total de amostras com resíduos acima do LD (%)	Total de amostras com resíduos acima do LMR (%)	Tipo de leite	Estado	Período do monitoramento	Referência	
Avermectinas	ABA, DOR, IVE	603	23 (3,8%) 57 (9,45%) 284 (47,1%)	0 (0) 9 (1,5%) 0 (0)	UHT e em pó	BA, ES, GO, MG, MS, PA, PR, RJ, RO, RS, SC, SP	2006 a 2007	5	
	ABA, DOR, IVE	312	24 (7,7%) 3 (1,0%) 123 (39,0%)	24 (7,7%) 3 (1,0%) 0 (0)	UHT e em pó	ES, MG, PR, RJ, RS, SC, SP	2003	14	
	ABA, DOR, IVE	301	34 (11,0%) 2 (0,7%) 169 (56,0%)	0 (0) 0 (0) 0 (0)	UHT e em pó	ES, GO, MG, PR, RJ, RS, SC, SP	2004 a 2005	30	
	IVE	168	30 (17,8%)	0 (0)	pasteurizado e UHT	SP, RJ	1999 a 2001	42	
	ABA, DOR, EPR, IVE	125	0 (0) 4 (3,2%) 0 (0) 2 (1,6%)	0 (0) 4 (3,2%) 0 (0) 2 (1,6%)	NE	NE	2006	44	
	ABA, DOR, EPR, IVE	86	0 (0) 0 (0) 0 (0) 1 (1,2%)	0 (0) 0 (0) 0 (0) 1 (1,2%)	NE	NE	2007	45	
	ABA, DOR, EPR, IVE	114	0 (0) 0 (0) 0 (0) 5 (4,4%)	0 (0) 0 (0) 0 (0) 5 (4,4%)	NE	NE	2008	46	
	ABA, DOR, EPR, IVE, MOX	152	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2011	47	
	Avermectinas Benzoimidazol	ABA, DOR, EPR, IVE, ABZ	74	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2009	49
		ABA, DOR, EPR, IVE, MOX, ABZ	71	0 (0)	0 (0)	NE	NE	2010	50

NE: não especificado. ABA: abamectina, ABZ: albendazol, DOR: doramectina, EPR: eprinomectina, IVE: ivermectina, MOX: moxidectina.

O relatório de atividades do PAMVet de 2004/2005 descreve que das 312 amostras nas quais foram feitas análises de triagem para tetraciclina, 21 apresentaram resíduos desta classe de antimicrobianos, mas os princípios ativos não foram confirmados nas análises por CLAE-UV [30].

A não confirmação de analitos em amostras que apresentaram resultados positivos na triagem pode ser explicada pelo fato dos métodos analíticos baseados em imunoenaios serem suscetíveis a interferência de metabólitos ou produtos de degradação dos analitos, os quais podem não ser identificados pelas técnicas cromatográficas utilizadas nos métodos de análises mais específicos. Ainda, os LD dos métodos de confirmação às vezes são maiores do que os dos métodos de triagem. A garantia da qualidade e a comparabilidade dos resultados analíticos originados por laboratórios aprovados para o controle oficial de resíduos é fundamental. Para isso, os laboratórios devem utilizar sistemas de garantia da qualidade e, especificamente, aplicar métodos validados em conformidade com procedimentos e critérios de desempenho comuns e garantir a rastreabilidade relativamente a normas comuns ou acordadas em comum [5].

No período de 2006/2007, das 30 amostras com resíduos acima do LD na triagem, o número de amostras com confirmação da presença de tetraciclina por CLAE-UV/Visível foram, respectivamente, 12, 14 e 1 para tetraciclina, clortetraciclina e oxitetraciclina. Na confirmação de  $\beta$ -lactâmicos por CLAE-EM, foram detectados resíduos de cefapirina nas 6 amostras com resultados acima do LD na análise de triagem [5]. De 14 amostras de leite pasteurizado analisadas no período de 2009/2010 que obtiveram teores acima do LD, todas apresentaram resíduos de oxitetraciclina e em apenas 1 foi detectado também resíduo de tetraciclina [41].

De 9 referências encontradas sobre monitoramentos de anfenicóis, 4 apresentaram dados de ocorrência de cloranfenicol e florfenicol em algumas amostras, porém apenas uma referência utilizou método de confirmação por CLAE-EM, confirmando a presença de cloranfenicol em apenas 3 amostras de leite UHT (*Ultra High Temperature*) e florfenicol em 2 amostras de leite em pó das 62 amostras de leite que apresentaram resultado acima do LD na triagem [5]. O cloranfenicol não tem LMR definido, pois seu uso em animais produtores de alimentos é proibido no Brasil e qualquer valor encontrado é considerado violação [43]. O florfenicol não possui LMR definido, pois não há

legislação que autorize ou proíba o seu uso como medicamento veterinário para o gado leiteiro.

Embora muitas amostras tenham apresentado resíduos de antimicrobianos, apenas três referências apresentaram a ocorrência de amostras com resíduos em concentrações acima do LMR, cujos analitos foram a penicilina G, da classe dos  $\beta$ -lactâmicos e o aminoglicosídeo estreptomicina/diidroestreptomicina. Em uma das referências, das 43 amostras analisadas para determinação da penicilina G pelo método CLAE-DAD, 16 estavam acima do LMR [40]. Na outra, apenas uma amostra apresentou concentração acima do LMR para a penicilina G, das 84 amostras analisadas por CLAE-EM/EM [38]. Para a estreptomicina/diidroestreptomicina, de 151 amostras somente uma (0,7%) estava acima do LMR [27].

Analisando-se a Tabela 4 observa-se que das 10 publicações que registraram dados de monitoramento de resíduos de antiparasitários, 7 (70,0%) apresentaram dados sobre a ocorrência de resíduos de ivermectina. Destas, apenas 3 (30,0%) mostraram a ocorrência de abamectina e 4 (40,0%) apontaram a presença de doramectina.

A ocorrência de resíduos de antiparasitários com concentrações acima do LMR foi verificada em 1,6% [44], 1,2% [45] e 4,4% [46] das amostras para ivermectina, 1,5% [5], 1,0% [14] e 3,2% [44] para doramectina e 7,7% [14] para abamectina. A ocorrência de resíduos acima do LMR nas amostras de leite demonstrou o não cumprimento das Boas Práticas Veterinárias. O MAPA adota medidas de educação sanitária aos produtores, quanto ao atendimento às boas práticas de uso de medicamentos veterinários, baseado nas violações detectadas [47]. Conforme preconizado pelo PAMVet, os laudos insatisfatórios foram encaminhados ao MAPA para providências e adoção de medidas corretivas, e os responsáveis pelas unidades fabris foram notificados pela Vigilância Sanitária do Estado [5].

## CONCLUSÃO

Para que os resultados das análises de resíduos de antimicrobianos possam ser empregados como ferramentas de gestão de risco, a confiabilidade dos resultados é fundamental. Para isso, os métodos analíticos precisam ser validados de acordo com orientações internacionalmente aceitas e atingir limites



de detecção e quantificação de forma a possibilitar a confirmação, a detecção e a quantificação adequada.

As análises de triagem são métodos qualitativos ou semiquantitativos e não especificam exatamente o analito. Muitos dos resultados das análises de resíduos de medicamentos veterinários ainda são inconclusivos devido à falta de confirmação dos resultados dos testes de triagem. Por isso, há uma necessidade de investimento em técnicas mais específicas para ensaios de confirmação nos laboratórios oficiais que prestam serviços de monitoramento destes resíduos.

O número de amostras analisadas em cada estudo variou de 20 a 10464. Uma amostragem tão variável dificulta uma avaliação comparativa dos resultados de ocorrência de resíduos.

Apesar do percentual de amostras com resultados analíticos acima do LD ter sido significativo, a exposição aos antimicrobianos pela ingestão de resíduos em leite parece representar, em geral, um baixo risco para a população brasileira, pois em 27 dos 35 trabalhos estudados (77,2%), os níveis de antimicrobianos não atingiram os LMRs. Apenas 7 (20,0%) das referências avaliadas apresentaram resultados insatisfatórios com relação à legislação brasileira.

Com relação aos antiparasitários, 5 de 10 referências (50,0%) apresentaram resultados acima do LMR. Isto demonstra o descumprimento das Boas Práticas Veterinárias e de Fabricação pelos produtores de leite e indústrias, respectivamente. Portanto, o monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos é necessário, pois estes ainda continuam sendo utilizados intensivamente e inadequadamente, como pode ser verificado pela detecção do cloranfenicol e de outros medicamentos veterinários em concentrações acima do LMR.

## REFERÊNCIAS

[1] Fonseca LFL, Santos MV. Qualidade do leite e controle de mastite. São Paulo: Lemos Editorial; 2000.

[2] Brito MAVP, Lange CC. Resíduos de antibióticos em leite. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite; 2000.

[3] Beltrane MA, Machinski Júnior M. Principais riscos químicos no leite: um problema de Saúde Pública. Arq Ciênc Saúde Unipar. 2005;9(2):141-45.

[4] Brasil. Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009. Aprova o Regulamento Técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário. Diário Oficial da União, Brasília, 10 jul. 2009. Seção 1, p. 14.

[5] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal (PAMVet). Relatório de 2006 – 2007, Monitoramento de resíduos em leite expostos ao consumo (5º e 6º ano de atividades). Brasília (DF): Anvisa; 2009 [acesso em 8 nov 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/72efdb0047458ad19441d43fbc4c6735/PAMVET.pdf?MOD=AJPERES>

[6] Brasil. Instrução Normativa nº 62, de 29 de dezembro de 2011. Aprova o Regulamento Técnico de Produção, Identidade e Qualidade do Leite Tipo A, o Regulamento Técnico de Identidade e Qualidade de Leite Cru Refrigerado, o Regulamento Técnico de Identidade e Qualidade de Leite Pasteurizado e o Regulamento Técnico da Coleta de Leite Cru Refrigerado e seu Transporte a Granel. Diário Oficial da União, Brasília, 30 dez. 2011. Seção 1, p. 6.

[7] Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 27 jan. 1999. Seção 1, p. 1.

[8] Mercado Comum do Sul. Resolução GMC nº 54/2000. Regulamento Técnico Mercosul Metodologias Analíticas, Ingestão Diária Admissível e Limites Máximos de Resíduos para Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal [acesso em 8 nov 2012]. Disponível em: <http://www.mercosul.gov.br/normativa/resolucao/2000/mercocul-gmc-res-no-54-00>

[9] Brasil. Instrução Normativa nº 12, de 10 de abril de 2001. Adota o Regulamento Técnico Mercosul Metodologias Analíticas, Ingestão Diária Admissível e Limites Máximos de Resíduos de Medicamentos Veterinários em alimentos de origem animal. Diário Oficial da União, Brasília, 12 abr. 2001. Seção 1, p. 10.

[10] Blasco C, Torres CM, Picó Y. Progress in analysis of residual antibacterials in food. Anal Chem. 2007;26(9):895-913.

- [11] European Union. Commission Decision 2002/657/EC of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and interpretation of results [cited 2012 Nov 8]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:221:0008:0036:EN:PDF>
- [12] Brasil. Instrução Normativa nº 42, de 20 de dezembro de 1999. Altera o Plano Nacional do Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal – PNCR e os Programas de Controle de Resíduos em Carne – PCRC, Mel – PCRM, Leite – PCRL e Pescado – PCRP. Diário Oficial da União, Brasília, 22 dez. 1999. Seção 1, p. 213.
- [13] Brasil. Resolução RDC nº 253, de 16 de setembro de 2003. Cria o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal – PAMVet. Diário Oficial da União, Brasília, 18 set. 2003. Seção 1, p. 90.
- [14] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal (PAMVet). Relatório de 2002 – 2003, Monitoramento de Resíduos em Leite Expostos ao Consumo (1º e 2º ano de atividades). Brasília (DF): Anvisa; 2005 [acesso em 8 nov 2012]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3a9ccc8047458ad29445d43fbc4c6735/3\\_relatorio\\_02\\_03.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3a9ccc8047458ad29445d43fbc4c6735/3_relatorio_02_03.pdf?MOD=AJPERES)
- [15] Codex Alimentarius. Veterinary Drug Maximum Residue Limits. [cited 2012 Nov 8]. Available from: <http://www.codexalimentarius.net/mrls/vetdrugs/jsp/vetd-q-e.jsp>
- [16] União Europeia. Regulamento (CE) nº 6/2006. Limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal [acesso em 8 nov 2012]. Disponível em: <http://vlex.pt/vid/prev-hidroestreptomicina-tosilcloramida-36411013>
- [17] Food and Drug Administration. US Code of Federal Regulations: Title 21, Part 556, Section 500 (Chapter 1) Washington (DC): US Government Printing Office [cited 2012 Nov 8]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=556>
- [18] Nero LA, Mattos MR, Beloti V, Barros MAF, Franco BDGM. Resíduos de antibióticos em leite cru de quatro regiões leiteiras no Brasil. Ciênc Tecnol Aliment. 2007;27(2):391-93.
- [19] Macedo LCS, Freitas JA. Ocorrência de resíduos de antimicrobianos em leite. Rev Ciênc Agrár. 2009;52:147-57.
- [20] Folly MM, Machado SCA. Determinação de resíduos de antibióticos, utilizando-se métodos de inibição microbiana, enzimático e imunoensaio no leite pasteurizado comercializado na região norte do estado do Rio de Janeiro, Brasil. Ciênc Rural. 2001;31(1):95-8.
- [21] Tetzner TAD, Benedetti E, Guimarães EC, Peres RFG. Prevalência de resíduos de antibióticos em amostras de leite cru na região do Triângulo Mineiro, MG. Higiene Alimentar. 2005;19(130):69-72.
- [22] Mendes CG, Sakamoto SM, Silva JBA, Leite AI. Pesquisa de resíduos de beta-lactâmicos no leite cru comercializado clandestinamente no município de Mossoró, RN, Utilizando o Delvotest SP. Arq Inst Biol. 2008;75(1):95-8.
- [23] Nunes MT, D'Angelino JL. Ocorrência de resíduos de antibióticos no leite, em fazendas produtoras e no leite pronto para consumo. Higiene Alimentar. 2007;21(149):57-61.
- [24] Becker TA, Negrelo IF, Racoulte F, Drunkler DA. Avaliação da qualidade sanitária de leite integral informal, pasteurizado, UHT e em pó comercializados na cidade de Medianeira e Serranópolis do Iguazu – Paraná. Semina: Ciências Agrárias. 2010;31(3):707-16.
- [25] Porto CR, Anselmo MS, Timm CD, Gonzalez HL, Oliveira DS, Alexis MA, *et al.* Ocorrência de resíduos de antibióticos beta-lactâmicos no leite cru entregue à indústria na região sudeste do Rio grande do Sul. Rev Inst Latic “Cândido Tostes”. 2002;57(327):313-16.
- [26] Moraes CMQJ, Durães TS, Nóbrega AW, Jacob SC. Presença de resíduos de antibióticos em leite bovino pasteurizado. Ciênc Tecnol Aliment. 2010;30(Suppl. 1):33-5.
- [27] Bando E, Oliveira RC, Ferreira GMZ, Machinski Júnior M. Occurrence of antimicrobial residues in pasteurized milk commercialized in the state of Paraná, Brazil. J Food Prot. 2009;72(4):911-14.
- [28] Zanella GN, Mikcha JMG, Bando E, Siqueira VLD, Machinski Júnior M. Occurrence and antibiotic resistance of Coliform Bacteria and antimicrobial residues in pasteurized cow's milk from Brazil. J Food Prot. 2010;73(9):1684-87.
- [29] Almeida LP, Vieira RL, Rossi DA, Carneiro AL, Rocha ML. Resíduos de antibióticos em leite de propriedades rurais da região de Uberlândia-MG. Biosci J. 2003;19(3):83-7.

- [30] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal (PAMVet). Relatório de 2004 – 2005, Monitoramento de Resíduos em Leite Expostos ao Consumo (3º e 4º ano de atividades). Brasília (DF): Anvisa; 2006 [acesso em 8 nov 2012]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5e495280474582488e55de3fbc4c6735/relatorio\\_leite\\_2004-05.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5e495280474582488e55de3fbc4c6735/relatorio_leite_2004-05.pdf?MOD=AJPERES)
- [31] Oliveira RC, Paschoal JAR, Reyes FGR. Streptomycin and dihydrostreptomycin residues in bovine milk from the Brazilian retail market. Food and Additives and Contaminants: Part B. 2010;3(3):156-62.
- [32] Nascimento GGF, Maestro V, Campos MSP. Ocorrência de resíduos de antibióticos no leite comercializado em Piracicaba, SP. Rev Nutr. 2001;14(2):119-24.
- [33] Borges GT, Santana AP, Mesquita AJ, Mesquita SQP, Silva LAF, Nunes VQ. Ocorrência de resíduos de antibióticos em leite pasteurizado integral e padronizado produzido e comercializado no estado de Goiás. Ciência Animal Brasileira. 2000;1(1):59-63.
- [34] Biacchi NC, Jorge AOC, Ueno M. Detecção de resíduos antibióticos em leite bovino na região do vale do Paraíba, São Paulo. Rev Biociên. 2004;10(1-2):47-9.
- [35] Sousa FC, Oliveira ENA, Santos DC, Silva EFM. Ocorrência de resíduos de antibióticos em leites pasteurizados comercializados no estado do Ceará – Brasil. Revista Verde. 2010;5(4):10-4.
- [36] Fonseca GP, Cruz AG, Faria JAF, Silva R, Moura MRL, Carvalho LMJ. Antibiotic residues in Brazilian UHT milk: a screening study. Ciênc Tecnol Aliment. 2009;29(2):451-53.
- [37] Barros GMS, Jesus NM, Silva MH. Pesquisa de resíduos de antibióticos em leite pasteurizado tipo C, comercializado na cidade de Salvador. Rev Bras Saúde Prod An. 2001;2(3):69-73.
- [38] Jank L, Hoff RB, Tarouco PC, Barreto F, Pizzolato TM.  $\beta$ -lactam antibiotics residues analysis in bovine milk by LC-ESI-MS/MS: a simple and fast liquid-liquid extraction method. Food Additives and Contaminants: Part B. 2012;29(4):497-507.
- [39] Mamani MCV, Reyes FGR, Rath S. Multiresidue determination of tetracyclines, sulphonamides and chlramphenicol in bovine milk using HPLC-DAD. Food Chem. 2009;117(3):545-52.
- [40] Carlos LA, Cordeiro CAM, Folly MM, Martins MLL. Avaliação físico-química, microbiológica e de resíduos de penicilina, em leite tipo “C” comercializado no município de Campos dos Goytacazes, RJ. Higiene Alimentar. 2004;18(123):57-61.
- [41] Spisso BF, Monteiro MA, Pereira UM, Ferreira RG, Costa RP, Cruz TA, *et al.* Pilot survey of commercial pasteurized milk consumed in the metropolitan area of Rio de Janeiro, Brazil, for tetracyclines residues, including the 4-epimers of oxytetracycline, tetracycline and chlortetracycline. Food Additives and Contaminants: Part B. 2010;3(4):220-27.
- [42] Lobato V, Rath S, Reyes FGR. Occurrence of ivermectin in bovine milk from the Brazilian retail market. Food Additives and Contaminants. 2006;23(7):668-73.
- [43] Brasil. Portaria nº 193, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico para o licenciamento e a renovação de licença de antimicrobianos de uso veterinário. Diário Oficial da União, Brasília, 13 maio 1998. Seção 1, p. 114.
- [44] Brasil. Instrução Normativa nº 8, de 30 de março de 2007. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em Carnes (Bovina, Suína, Aves e Equina), Leite, Ovos, Mel e Pescado do exercício de 2006. Diário Oficial da União, Brasília, 03 abr. 2007. Seção 1, p. 1.
- [45] Brasil. Instrução Normativa nº 9, de 10 de abril de 2008. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em Carnes (bovina, suína, aves e equina), Leite, Ovos, Mel e Pescado do exercício de 2007. Diário Oficial da União, Brasília, 17 abr. 2008. Seção 1, p. 28.
- [46] Brasil. Instrução Normativa nº 15, de 25 de maio de 2009. Publica os resultados do monitoramento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em Carnes (bovina, suína, aves e equina), Leite, Ovos, Mel e Pescado do exercício de 2008. Diário Oficial da União, Brasília, 28 de maio 2009. Seção 1, p. 31.
- [47] Brasil. Instrução Normativa nº 7, de 4 de abril de 2012. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes dos subprogramas de monitoramento exploratório em Carnes (Bovina, Suína, de Aves e Equina), em Leite, Ovos, Mel e Pescado do exercício de 2011. Diário Oficial da União, Brasília, 05 abr. 2012. Seção 1, p. 12.
- [48] Villa FB, Pinto JPAN. Qualidade físico-química, microbiológica e presença de resíduos de antimicrobianos, no leite *in natura* comercializado informalmente em Brotas, SP. Higiene Alimentar. 2008;22(158):98-103.

[49] Brasil. Instrução Normativa nº 6, de 16 de março de 2010. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em Carnes (bovina, suína, aves e equina), Leite, Ovos, Mel e Pescado do exercício de 2009. Diário Oficial da União, Brasília, 23 mar. 2010. Seção 1, p. 8.

[50] Brasil. Instrução Normativa nº 6, de 25 de fevereiro de 2011. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes dos subprogramas de monitoramento exploratório em Carnes (bovina, suína, aves e equina), Leite, Ovos, Mel e Pescado do exercício de 2010. Diário Oficial da União, Brasília, 28 fev. 2011. Seção 1, p. 4.

[51] Medeiros NGA, Carvalho MGX, Santos MGO, Lima SCP. Detecção de antibióticos no leite *in natura* consumido no município de Patos, Paraíba. Higiene Alimentar. 2004;18(124):85-8.