

Escola Superior São Francisco de Assis
Curso de Graduação de Medicina Veterinária

GABRIEL BARBOSA HOLZ

**RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS E ANTIPARASITÁRIOS EM CARÇAÇAS
BOVINAS: REVISÃO DE LITERATURA**

SANTA TERESA – ES

2020

GABRIEL BARBOSA HOLZ

**RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS E ANTIPARASITÁRIOS EM CARCAÇAS
BOVINAS: REVISÃO DE LITERATURA**

Projeto de Pesquisa apresentado à Coordenação do curso de Medicina Veterinária da Escola Superior São Francisco de Assis, como requisito para obtenção de nota na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Gabriel Nunes de Sales Correa

SANTA TERESA – ES

2020

Gabriel Barbosa Holz

RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS E ANTIPARASITÁRIOS EM CARÇAÇAS BOVINAS: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do curso de Medicina veterinária da Escola Superior São Francisco de Assis como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Médico veterinário.

Aprovada em ____ de ____ de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Gabriel Nunes Sales Correa
Escola Superior São Francisco de Assis

Prof. Me. Leonardo de Campos Almeida
Escola Superior São Francisco de Assis

Prof. Me. Gabriel Henrique Taufner
Escola Superior São Francisco de Assis

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu gostaria de agradecer a Deus pelas oportunidades de estar concluindo mais uma etapa de minha vida. Venho através desse agradecimento humildemente agradecer aos meus pais Ernesto Holz Filho e Luciane Souza Barbosa Holz e aos meus irmãos Manoel Barbosa Holz e Alberto Barbosa Holz pela confiança em acreditar e me ajudar de todas as maneiras, e claro que não poderia deixar de agradecer as tantas vezes que meus avos Acácio Jose Barbosa, Hedina Souza Barbosa e Ilma Poncio Holz ajoelharam para pedir a Deus para me iluminar em minhas provas e dificuldades enfrentadas durante minha graduação.

Agradeço a Deus imensamente pelas pessoas colocadas, em minha vida para me ajudar em toda a minha graduação e a conclusão deste trabalho. Pessoas essas como meu orientador Gabriel Nunes de Sales Correa que veio colaborar neste processo, além dos meus queridos amigos e amigas. Agradeço aos meus professores pelos bons momentos de aprendizagem dados por eles.

RESUMO

Os fármacos antimicrobianos e antiparasitários são utilizados como insumos terapêuticos na produção de bovinos, empregados no tratamento de doenças, mas também como promotores de crescimento, como é o caso dos medicamentos antibióticos. A presença destas substâncias em níveis residuais pode favorecer o aumento da resistência bacteriana. No âmbito nacional existe legislação específica que regulamenta e monitora os níveis residuais presentes em produtos alimentícios que possuem origem animal, tais normas estão descritas no Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC), que determina o Limite Máximo de Resíduo (LMR) permitido para cada medicamento. O presente estudo tem como objetivo de realizar levantamento de informações, por meio de revisão de literatura, acerca de pesquisas que envolvam a detecção de resíduos antimicrobianos e antiparasitários em carcaças bovinas. O estudo foi desenvolvido como uma revisão bibliográfica, fazendo o uso de artigos científicos e relatando também a legislação vigente. Por meio do presente estudo foi possível verificar que o uso inadequado e exacerbado dos medicamentos a campo, tem relação direta com a resistência bacteriana e parasitaria aos fármacos. O uso incorreto e a falta de informação sobre o período de carência do medicamento, teve relação significativa com os valores registrados acima do LMR. Sendo assim são necessários mais estudos que expliquem o mecanismo da interface resíduos de antibióticos via ambiente, alimentos e resistência bacteriana.

Palavras-chaves: níveis residuais, medicamentos, antibióticos e antiparasitários.

SUMMARY

Antimicrobial and antiparasitic drugs are used as therapeutic inputs in the production of cattle, used in the treatment of diseases, but also as growth promoters, such as antibiotic drugs. The presence of these substances at residual levels may favor the increase in bacterial resistance. At the national level there is specific legislation that regulates and monitors the residual levels present in food products that have animal origin, such rules are described in the National Plan for the Control of Residues and Contaminants (PNCRC), which determines the Maximum Residue Limit (MRL) allowed for each medicine. The present study aims to survey information, through literature review, about research involving the detection of antimicrobial and antiparasitic residues in bovine carcasses. The study was developed as a bibliographic review, making use of scientific articles and also reporting the current legislation. Through this study it was possible to verify that the inappropriate and exacerbated use of medicines in the field has a direct relationship with bacterial and parasitic resistance to drugs. The incorrect use and the lack of information about the medicine's grace period, had a significant relationship with the values registered above the MRL. Therefore, further studies are needed to explain the mechanism of the interface of antibiotic residues via the environment, food and bacterial resistance.

Keywords: residual levels, medications, antibiotics and antiparasitic.

LISTAS DE ABREVIATURAS

PIB	Produto Interno Bruto
MAPA	Ministério da Agricultura e Pecuária Abastecimento
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
PNCRC	Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes
FAO	Food and Agriculture Organization
WHO	World Health Organization
HDL	Lipoproteínas de Alta Consistência
OIE	Organização Internacional de Epizootias
LMR	Limite Máximo de Resíduos
IDA	Ingestão Diária Aceitável
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
PAMVet	Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários
GTA	Guia de Trânsito Animal
SC	Subcutanea
IV	Intravenoso
IM	Intramuscular
DOU	Diário Oficial da União

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. JUSTIFICATIVA	11
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1. Importância dos medicamentos	12
3.1.1. História da Plano Nacional de Controle de Resíduos Contaminantes ..	12
3.2. Antibióticos	13
3.2.1. Antibióticos usados na bovinocultura	13
3.2.2. Consequências do uso dos antibióticos na produção animal	14
3.2.3. Produtores de crescimento de uso restrito no Brasil	14
3.3. Antiparasitários	16
3.3.1 Antiparasitários usados a campo	17
3.3.2. Período de carência e a sua importância	17
3.4. Risco à saúde pública associado à presença de vestígios de medicamentos em produtos de origem animal	18
3.5. EPIDEMIOLOGIA	18
3.5.1. LMR e as exigências do mercado internacional	18
3.5.2. Cenário no brasil	19
3.6. Legislação empregada: Critérios da PNCR	19
3.6.1. Principais técnicas utilizadas para detecção de resíduos em produtos de origem animal	20
4. OBJETIVOS	23
4.1. Objetivo geral	23
4.2. Objetivos específicos	23
5. METODOLOGIA	24

5.1 Desenho do estudo	24
5.2 Critérios de inclusão	24
5.3 Critérios de exclusão	24
6. DISCUSSÃO	25
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	29

1. INTRODUÇÃO

A segurança alimentar referente a produtos de origem animal é um tema que vem ganhando destaque mundial nos últimos anos, especialmente, quando se considera a utilização de insumos terapêuticos, despontando-se os antiparasitários e antibióticos. Estes últimos, ainda são utilizados como promotores de crescimento na produção animal, principalmente em criações de alta tecnificação como avicultura, suinocultura e bovinocultura. A utilização de promotores de crescimento na produção animal objetiva aumentar a eficiência da conversão alimentar incrementando a microbiota do trato digestório. Com isso, há melhor biodigestibilidade e, conseqüentemente, maior ganho de peso. Essas táticas, somadas ao melhoramento genético, aventam acerca da real necessidade, divergindo opiniões em linhas de pesquisa, frente a utilização de promotores de crescimento na produção animal, considerando o risco atrelado a resistência a antimicrobianos, exemplificando por meio de falhas no manejo das populações animais. Como resultado, pequenas frações desses promotores poderiam estar sendo eliminadas em produtos de origem animal, como carne, leite e ovos, inferindo diretamente em riscos à saúde pelo consumo, mesmo que em pictogramas, desses fármacos. Frente a isso, observa-se que a presença do profissional médico veterinário é imprescindível no transcorrer da cadeia produtiva, desde o manejo sanitário com o rebanho, até na inspeção dos produtos de origem animal. Caso contrário, tal qual supracitado, é passiva a detecção de falhas que aventarão risco iminente à saúde pública, especialmente, tocante ao risco de resistência à antibióticos, por meio da pressão de seleção de cepas resistentes (WEI H. et al. 2015).

2. JUSTIFICATIVA

Considerando as inovações implementadas durante as últimas décadas, tanto o desenvolvimento de novas tecnologias para o manejo dos animais, quanto a formulação de novos insumos veterinários, dentre eles novos medicamentos. O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica, abordando o tema resíduos de antibióticos e antiparasitários em carcaças bovinas.

Tendo em vista que atualmente não é realizado o monitoramento de todos os fármacos veterinários utilizados, substâncias estas que podem deixar resíduos nos produtos de origem animal. Pesquisas recentes mostram que o uso indiscriminado de alguns medicamentos principalmente antiparasitários e antibióticos podem contribuir para que os microrganismos desenvolvam resistência a estes produtos. Sendo assim é de suma importância o monitoramento dos níveis de resíduos presentes nos produtos destinados ao consumo humano.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Importância dos medicamentos

O crescimento populacional gerou uma grande demanda por alimentos, dentre eles os de origem animal: carnes, leite, ovos, mel e pescados. Dessa forma iniciou-se a utilização de substâncias químicas, com intuito de proporcionar o desenvolvimento precoce dos animais de produção, além de buscar um manejo sanitário adequado para a obtenção de produtos de qualidade e segurança alimentar, sendo este um ponto crucial na cadeia produtiva a utilização de medicamentos, como antiparasitários e antibióticos, para o tratamento e controle sanitário de doenças (TARTARINE et al. 2018).

Diante de tais circunstâncias é comum que haja o uso de profilaxia medicamentosa para prevenir enfermidades bacterianas, parasitárias e outras doenças que possam atingir os rebanhos, levando a baixa produtividade, causando prejuízos diretos ou indiretos ao produtor. Concomitante, resultando em produtos de qualidade inferior, apresentando níveis residuais elevados, quando comparados aos limites estabelecidos por sanções sanitárias de notificação compulsória empregadas pelos órgãos competentes (PRATA C. B. 2014).

3.1.1. História da Plano Nacional de Controle de Resíduos Contaminantes

O Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) foi adotado pelo Ministério da Agricultura e Pecuária Abastecimento (MAPA) com objetivo de promover segurança dos alimentos produzidos no Brasil, instituída pela Portaria Ministerial nº 51, de 06 de maio de 1986, e adequada pela Portaria Ministerial nº 527, de 15 de agosto de 1995. Conseqüentemente, o programa obteve uma nova atualização por meio da Instrução Normativa SDA Nº 42, de 20 de dezembro de 1999 (BRASIL 1999 b).

Esse programa tem acuradas ferramentas tecnológicas, com intuito de promover testes químicos e biológicos para aferir se o alimento está livre de contaminação por resíduos, além de proporcionar qualidade aos alimentos de origem animal disponível a população Brasileira e proporcionando circunstâncias de se adequar as regras de comércio nacional e internacional recomendada, pelos órgãos: organização mundial

do comercio, Food and Agriculture Organization (FAO), Organização Internacional de Epizootias (OIE) e Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL 2017 a).

3.2. Antibióticos

3.2.1. Antibióticos usados na bovinocultura

De acordo com Elgueta et al. (2018) as vias de administração do fármaco podem influenciar em sua quantidade residual, devido ao prolongamento de absorção do medicamento. As vias subcutâneas e intramuscular tendem a ser mais lenta a absorção, influenciando em seus níveis residuais do que as demais vias abordadas, como apresenta na (tabela 1).

Tabela 1: Medicamentos usados como promotores de crescimento

Medicamentos	Via de administração
Penicilina	Intramuscular (IM), subcutâneo (SC) e intravenoso (IV)
Estreptomicina	IM
Diidroestreptomicina	IM e SC
Espiramicina	Oral
Tilosina	Oral, SC, IM, IV e intramamário
Virginiamicina	Oral
Lincomicina	IM
Nistatina	IM
Monensina	Oral
Flavomicina	Oral
Griseofulvina	Oral
Oxitetraciclina	IM e IV

(GOMES Danielle M., 2004).

3.2.2. Consequências do uso dos antibióticos na produção animal

O uso de antibióticos como promotores de crescimento muscular, pode favorecer o aumento da resistência bacteriana, devido ao uso contínuo ao longo do tempo criando cepas resistentes, através de mutações na qual o medicamento está em baixo nível para alto nível de microrganismos, onde pode ocorrer alterações sequenciais ou por transferência horizontal de genes (HGT), sendo compartilhado genes resistentes ao fármaco. A HGT acontece ao longo dos plasmídeos que carregam genes resistentes que podem ser compartilhados entre cepas bacterianas, ocorrendo parecido em caso de bacteriófagos que podem transferir genes de resistência de uma bactéria para outra, além de poder absorver o DNA da bactéria morta resistente (HOELZER Karin et. al 2017).

Conseqüentemente por conta doses elevadas, sub-doses e determinadas falhas de manejo, podendo elas ser na fase da nutrição ou no uso de produtos terapêuticos na produção animal, sendo relacionadas com a indução de resistência dos medicamentos (ELGUETA Miriam J. Canet. et al. 2018). Muitos desses antibióticos e aditivos usados como promotores de crescimento, dos quais estão presentes na (tabela 1), são misturados na ração, para obter maior crescimento de carcaça em um curto período de tempo, fazendo com que produtores, tenham menos gastos com alimentação do rebanho (SALES; ROCHA; BRESSAN 2015).

3.2.3. Produtores de crescimento de uso restrito no Brasil

O MAPA proíbe a utilização de promotores de crescimento que contenham os antimicrobianos tilosina, lincomicina e tiamulina de acordo com Instrução Normativa (IN) nº 1, publicada no Diário Oficial da União (DOU). Contudo, existe a hipótese de que o uso indiscriminado desses fármacos estaria provocando resistência aos antimicrobianos de uso hospitalar, devido utilização dessas substâncias, como promotores de crescimento, dificultando o tratamento de pacientes em hospitais. Conforme o MAPA a partir de 2021, só será permitido o uso com desígnio terapêutico, devido ao uso exacerbado de tais medicamentos, sendo banidos dos produtos registrados pelo MAPA, se tornando fonte ilegal a comercialização dessas substâncias, como promotores de crescimento (BRASIL 2020 c).

O uso prologado concomitante com o desrespeito ao período de carência estipulado pelo fabricante, demonstrado na (tabela 2), leva ao acúmulo de resíduos nos tecidos muscular, adiposo, renal e hepático, havendo riscos à saúde dos consumidores (GOMES Danielle M., 2004).

Tabela 2: Período de carência dos antibióticos

Produto	Período de carência
Amoxicilina	25 dias
Ampicilina Sódica	30 dias
Ampicilina Benzatina	
Ampicilina	30 dias
Cloxacilina	
Benzilpenicilina G Benzatina	
Benzilpenicilina G Potássica	
Benzilpenicilina G Procaína	30 dias
Diclofenaco	
Estreptomicina	
Piroxican	
Cefalexina	4 dias
Ceftiofur	2 dias
Ciprofloxacino	28 dias
Enrofloxacino	28 dias
Gentamicina	30 dias
Imidocarb	28 dias
Norfloxacina	28 dias
Oxitetraciclina	30 dias
Penicilina Dihidroestreptomicina	30 dias
Trimetoprima	28 dias
Sulfadiazida	

(NETO e SILVA, 2013)

Cada antibiótico tem um prazo para ser eliminado ou reduzido da circulação sanguínea do animal. Deve-se seguir criteriosamente os prazos para que não haja riscos futuros a saúde, como por exemplo os produtos que foram mencionados acima na tabela 2 (GOMES Danielle M., 2004).

3.3. Antiparasitários

A via de administração dos antiparasitários, como demonstrado na (tabela 3), pode afetar alguns parâmetros da farmacocinética, tais como a concentração de resíduos no corpo do animal. Drogas administradas nas vias subcutânea e intramuscular tem o período de carência, mais prolongado que na forma *pour-on*, como as lactonas macrolíticas que são administradas pela via *pour-on*, possuindo menor tempo de permanência comparado as substancias aplicadas através de outras vias (BROSSI Camila 2018). Sabe-se que no local em que fármaco é inserido, há possibilidade de gerar uma lesão, sendo prejudicial à saúde do animal.

Tabela 3: Antiparasitários registrados pelo MAPA

Família	Medicamentos	Quantidade	Via de administração
Lactonas macrolíticas	Avermectinas	119	SC
	Ivermectinas	63	SC
	Abamectina	54	SC
	Doramectina	1	IM, SC e <i>Pour-on</i>

(PRATA C. B. 2014).

Segundo Brossi (2018) a ivermectina é uma substância altamente lipofílica, sendo assim seus resíduos possuem uma absorção lenta. Em contrapartida a espiromectina é uma lactona macrolítica com menor associação aos lipídios, possuindo maior potencial de absorção, com uma meia vida menor. Quanto maior a interação de lipofilicidade, maior será o tempo de absorção, com isso o período de carência deste fármaco será prolongado, fazendo com que o nível de resíduo contido no corpo do animal, esteja acima do LMR. O LMR para as lactonas macrolíticas pode ser definido através do tecido adiposo, renal, muscular e hepático. Porém diferentes critérios são utilizados para determinar que o animal está abaixo do LMR. Vale salientar que o valor residual presente no local da aplicação é maior que os níveis encontrados no restante do tecido, sendo assim foi adotado o valor de LMR para o sítio de aplicação que é 1.250 µg/Kg, e para o restante do tecido muscular são estipulados outros valores, que podem vir a variar, segundo o que é exposto na (tabela 4).

3.3.1 Antiparasitários usados a campo

A utilização dos fármacos antiparasitários é fundamental para a preservação da sanidade do rebanho. Pois os fármacos antiparasitários com ação anti-helmíntica tornaram-se o grupo de medicamentos mais utilizados no combate a infestações ocasionadas por parasitas como: cestoides, nematoides e trematódeos. Vale salientar a existência de antiparasitários empregados na prevenção e tratamento de surtos causados por ectoparasitos, que geram desconforto e interferem no desenvolvimento do indivíduo (PRATA C. B. 2014).

3.3.2. Período de carência e a sua importância

O período de carência do medicamento é o tempo mínimo para que o resíduo gerado pela substância usada, seja diminuído da circulação sanguínea até certo ponto que não se tem mais risco a saúde humana. É fundamental que esse prazo seja respeitado e seguindo conforme o estipulado pelo fabricante, caso contrário pode ser prejudicial à saúde humana (GOMES Danielle M., 2004).

A duração do período é determinada de acordo com o tipo de medicamento, dosagem, via de administração e a espécie do animal, conforme esses parâmetros é traçada uma linha de avaliação conhecida como taxa de depleção do medicamento, atingida quando o resíduo da substância administrada, é eliminado do organismo, ou quando este chegar a uma quantidade segura para o consumo. Vale salientar que o período de carência pode alternar conforme a substância administrada no animal, podendo variar em algumas horas, dias ou semanas (GOMES D. M. 2004). Frente a isso, se reforça a importância acerca do respeito ao período de carência, já que a droga permanecerá circulante no organismo por um período prolongado – cerca de 34 a 45 dias. Contudo, é comum observar o desrespeito ao período de carência, seja pelo desconhecimento, seja pela prática inadequada de manejos terapêuticos nas populações animais, o que inspira riscos iminentes à saúde frente ao consumo de produtos de origem animal.

3.4. Risco à saúde pública associado à presença de vestígios de medicamentos em produtos de origem animal

A ingestão de alimentos de origem animal, contaminados com resíduos de fármacos veterinários, traz riscos à saúde pública. Toxicidade aguda e crônica, problemas endócrinos, alergias, alteração da microbiota intestinal, impactos teratogênicos, mutagênicos, carcinogênicos e indução à resistência de agentes infecciosos frente ao tratamento terapêutico, elencam os principais problemas atrelados ao consumo de produtos de origem animal impregnados com resíduos medicamentosos (SOUZA. LAGE. PRADO.2013).

A presença residual de substâncias como antibióticos e antiparasitários em produtos de origem animal, contribui para o agravamento de doenças preexistentes (ROSA S.C. 2016). Seu uso negligenciado e abusivo gera danos não só para os animais, mas também para o ambiente onde estão inseridos, que pode ser contaminado através da excreção desses resíduos, durante a eliminação de fezes e urina. A depender da concentração pode haver a contaminação de plantas, água e de outros animais podendo, desta forma, inferir no risco de bioacumulação residual nos produtos que derivam destes animais, como por exemplo ovos, leite, tecidos muscular e adiposo (CHO Sang Hyun et al. 2017). Vale salientar que os fármacos são metabolizados pelo fígado do animal, logo após é levada pela circulação sanguínea até os tecidos musculares, onde este resíduo é armazenado junto com a gordura, fígado, rins e tecido muscular presente na região (SALES; ROCHA; BRESSAN 2015).

3.5. EPIDEMIOLOGIA

3.5.1. LMR e as exigências do mercado internacional

De acordo com os dados da Organização Internacional de Epizootias (OIE), de 2006 a 2017 mais de 70% dos países não autorizam a utilização de medicamentos destinados para promoção do crescimento muscular (GOMES; DIAS CHIARI;2017). Segundo Codex Alimentarius o LMR, é o nível máximo permitido de determinado medicamento nos produtos alimentícios de origem animal, levando em consideração os níveis de ingestão diária aceitáveis (IDA), que seriam a quantidade diária permitida para uma pessoa. Esses valores podem ser encontrados em miligramas por quilo (mg/kg), miligramas por litro (mg/L) partes por milhão (ppm), microgramas

por quilo ($\mu\text{g}/\text{kg}$), microgramas por litro ($\mu\text{g}/\text{L}$) (ppm) e gramas por tonelada (g/T) conforme o medicamento, e o período utilizado, a quantidade e a via de aplicação, além de levar em consideração a IDA e o nível toxicológico de cada substância usada (GOMES D. M. 2004).

A avaliação de resíduos de antibióticos e antiparasitários em carcaças bovinas, não devem ultrapassar o valor permitido pelo LMR, estipulado pelo PNCRC. Países como a União Europeia e Estados Unidos, estão entre os compradores dos produtos de origem animal produzidos no Brasil, por isso a necessidade de haver um rigoroso controle sanitário e de resíduos em meio a carne (OMEIZA; AJAYI; ODE; 2012).

3.5.2. Cenário no Brasil

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a fiscalização é realizada pelo Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários (PAMVet), divulgado diário oficial da união (DOU), na portaria Nº 253 de 16 de setembro de 2003, tem como finalidade organizar e fiscalizar produtos alimentícios de origem animal. Entretanto, inicialmente apenas o leite passava por inspeção seguindo as determinações do programa (SALES; ROCHA; BRESSAN 2015). Atualmente a fiscalização dos demais alimentos têm sido feita de acordo com o (PAMVet), que vem sendo aprimorado conforme os avanços tecnológicos.

3.6. Legislação empregada: Critérios da PNCR

De acordo com a PNCRC, alguns critérios para investigação da presença de resíduos em produtos de origem animal devem ser seguidos. Destacam-se, como exemplo, algumas considerações: se as substâncias consideradas deixam resíduos nos produtos; se há grau de toxicidade com efeito a saúde pública; se a forma de utilização do medicamento pode gerar resíduos; influência nas exportações dos produtos de origem animal; dentre outros (BRASIL d, 2019). O PNCR utiliza vários métodos de detecção de resíduos dos quais se encontram, abaixo na (tabela 3), conforme o medicamento e o produto.

Tabela 3: Relação ao tipo de testes realizado para cada medicamento.

Antibióticos	Testes
Tetraciclina	Microbiológico
Neomicina	Microbiológico
Clorafenicol	Imunoenzimatico HPLC
Sulfonamidas	CCD
Nitrofuranos	HPLC
Ampicilina	-----
Eritromicina	-----
Penicilina	-----
Sulfametazina	-----
Estreptomicina	-----
Ceftiofur	-----
Amoxilina	-----
Sulfadimetoxina	-----
Sulfatiazol	-----

HPCL = Cromatografia Líquida de Alta Resolução BRASIL d (2019).

CCD = Cromatografia de Camada Delgada

CG = Cromatografia gasosa

3.6.1. Principais técnicas utilizadas para detecção de resíduos em produtos de origem animal

De acordo com (SALES; ROCHA; BRESSAN 2015) a detecção de resíduos de hormônios e antibióticos foi estabelecida pelo método de triagem, definido como análise qualitativa, onde foi realizado uma avaliação visual e amostrado dos animais suspeitos de ter o nível elevado de LMR, após essa identificação, as amostras eram submetidas a um teste confirmatório, através da cromatologia líquida (LC) e imune enzimático (ELISA). Dentre as técnicas mencionadas anteriormente a mais indicada pelo MAPA é o método de ELISA, por apresentar resultados mais confiáveis, com margem de erro menor. Existe outra técnica que possibilita a detecção de resíduos de antibióticos, ela consiste na realização de cultura utilizando uma amostra do tecido

intestinal, já que as bactérias da microbiota intestinal são afetadas pelos antibióticos. No entanto esta técnica não é confiável, podendo apresentar resultado falso positivo.

Tabela 4: Quantidade permitida e resíduo de acordo com o PNCR frente a cada localização no tecido.

Classe da substancia	Substancia	Fígado: LMR (µg/Kg)	Rim: LMR (µg/Kg)	Musculo: LMR (µg/Kg)	
Antimicrobianos	Lincomicina		1500	100	
	Eritromicina		200	100	
	Tilosina		100	100	
	Neomicina		10000		
	Estreptomicina		Soma 1000		
	Dihidroestreptomicina		Soma 1000		
	Espectinomomicina		5000		
	Kanamicina		2500		
	Apramicina		20000		
	Gentamicina		5000		
	Tobramicina		500		
	Tilmicosina		300		
	Amicacina		500		
	Clindamicina		200		
	Ampicilina		50		
	Cefazolina		50		
	Oxacilina		300		
	Penicilina G		50		
	Penicilina V		25		
	Clortetraciclina			Soma 1200	Soma 100
	Tetraciclina			Soma 1200	Soma 100
	Oxitetraciclina			Soma 1200	Soma 100
	Doxiciclina			600	
Amoxiciclina			50		
Higromicina			500		
Antiparasitários	Abamectina	100		20	
	Doramectina	100		10	
	Ivermectina	100		30	
	Eprinomectina	2000		100	
	Moxidectina	100			
	Monensina	100		20	
	Fipronil	100			
	Sisapronil	100			
	Dimetridazol				3
	Ronidazol				3
	Metronidazol				3
	Ipronidazol				3
	Albendazol				100
	Fembendazol				100
	Oxifendazol				100

Tiabendazol	100
Closantel	1000
Levamisol	10
Mebendazol	10

(BRASIL d, 2019)

É possível encontrar em carcaças de animais abatidos, resíduos acima do LMR, pois em algumas situações os medicamentos são administrados de forma incorreta, visando o ganho de peso do animal, com o intuito de mascarar doenças pré-estabelecidas. No entanto a falta de manejo adequado e a aplicação de doses excessivas, pode contribuir para a formação de resíduos dessas substancias, no corpo do animal (GOMES, 2004).

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Realizar levantamento de informações, por meio de revisão de literatura, acerca de pesquisas que envolvam a detecção de resíduos antimicrobianos e antiparasitários em carcaças bovinas.

4.2. Objetivos específicos

- Identificar pesquisas que cite sobre os níveis residuais de medicamentos encontrados em produtos de origem animal, especialmente, carne bovina;
- Inferir acerca de atualizações na legislação do MAPA, no que tange à utilização de antibióticos, como promotores de crescimento, e antiparasitários na cadeia produtiva;
- Investigar, no decorrer dos últimos 10 anos, o avanço de pesquisas com o referido tema do trabalho de pesquisa por meio de levantamento bibliográfico.

5. METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo

O levantamento de dados foi realizado por meio da busca de artigos científicos e livros que referenciassem o problema-alvo resultante da pesquisa. Como bases de pesquisa, os dados foram obtidos das plataformas digitais Pubmed, Scielo, Sci-Hub, Google Acadêmico, além de sites oficiais, como do Governo Federal (MAPA), Secretaria Estadual de Agricultura do Espírito Santo (Instituto de Defesa Agropecuária e Florestal – IDAF), OIE, FAO e OMS. As palavras-chaves utilizadas para levantamento de informações no transcorrer da pesquisa foram: carcaças bovinas, limites máximos de resíduos, resistência bacteriana, antibióticos, antiparasitários.

5.2 Critérios de inclusão

Artigos em inglês, português e espanhol pertinentes ao tema e que tivessem relevância científica. O ponto de corte para inserção das fontes de pesquisa foi o período dos últimos 20 anos. Excetua-se, aqui, o contexto legislativo, uma vez que o Regulamento de Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (R.I.I.S.P.O.A.), provindo do MAPA, foi criado na década de 50.

5.3 Critérios de exclusão

Artigos e fontes de literatura que evadam do problema-alvo e que não possuam relevância científica. Conjuntamente, artigos e fontes que detenham mais de 20 anos de publicação, excetuando-se conteúdos legislativos.

6. DISCUSSÃO

Em todo o mundo existem várias exigências para se ter carne de qualidade, livre de qualquer resíduo de medicamentos, podendo ser antibióticos ou antiparasitários. Para cada medicamento, o LMR, é estipulado pela PNCRC, criado através do MAPA, instituição que rege pela saúde de todos.

De acordo com o R.I.I.S.P.O.A. e o PNCRC, todo animal deve ser abatido em um local apropriado e legalizado para este tipo de trabalho. O estabelecimento deve seguir todos os critérios de avaliação, verificando os níveis de resíduos presentes nos produtos, pois todo alimento de origem animal deve estar abaixo do LMR, caso estiver acima do limiar permitido, deve-se realizar o descarte apropriado do produto.

Segundo Hoelzer et. al. (2017) o uso exacerbado de antibióticos como promotores de crescimento, contribui para que microrganismos adquiram resistência aos medicamentos de uso hospitalar. É possível verificar resultados semelhantes ao analisar o estudo realizado por Elgueta et al. (2018), o trabalho também defende que o uso inadequado de alguns fármacos, como antibióticos e antiparasitários, pode ser considerado um fator determinante para o desenvolvimento da resistência bacteriana. Algumas dessas substâncias são aplicadas para uso veterinário, com fins terapêuticos e profiláticos, dentre esses compostos, podemos citar os seguintes grupos: tetraciclina, beta-lactâmicos, macrolídeos, quinolonas e lincosaminas. Dos fármacos mencionados anteriormente, os antibióticos destacam-se como as substâncias com maior probabilidade de gerar resíduos, isso se deve a forma como são administrados, geralmente aplicados durante um longo período de tempo, proporcionando a formação de pressão seletiva, favorecendo o desenvolvimento de bactérias resistentes.

Segundo o autor Omeiza, Ajayi e Ode (2012), os antimicrobianos permanecem no animal na forma de resíduos durante o período de carência. Nesta fase estas substâncias, podem ser encontradas em quantidades elevadas, com níveis acima do valor permitido, permanecendo nos órgãos como rim e fígado. Podendo ser encontrados também em valores menores nos demais órgãos, como tecido adiposo e muscular. Produtos que possuem níveis residuais elevados, quando consumidos acima da quantidade recomendada para a ingestão diária aceitável (IDA), podem causar efeitos colaterais ao consumidor. Os sintomas apresentados podem variar de acordo com resíduos de medicamentos presentes no produto ingerido. É possível citar

algumas substâncias, como tetraciclina que podem causar flatulência excessiva, já a penicilina pode gerar reações de hipersensibilidade, chegando até a morte.

De acordo com Alvarado, Ascanio e Mendez (2008) os resíduos de oxitetraciclina podem ser encontrados em maior parte no fígado e rim, mas também no tecido muscular, causando sérios problemas a saúde pública, como: resistência bacteriana a antimicrobianos, distúrbios na ossificação e dentição, alergias e efeitos carcinogênicos. Existe uma diferença entre os níveis residuais encontrados em machos e fêmeas, onde as fêmeas tem maior predisposição á desenvolver acúmulos de resíduos em seus tecidos. Levando em consideração os fatos citados anteriormente, tornou-se necessário o alerta a respeito, já que as fêmeas estão tendo, mas aceitação de mercado, comparado com os machos, devido as fêmeas apresentarem melhor acabamento de carcaça e macies de carne, sendo mais procurada pelos consumidores.

De acordo com Mohini et. al. (2011) o uso de diclofenaco e cetoprofeno em animais de produção como bovinos, pode causar grande riscos a saúde pública, pois os medicamentos são usados de forma errônea pelas pessoas no campo, não respeitando o período de carência da substância e realizando o abate desses animais antes do período correto. O uso incorreto de alguns medicamentos gera resíduos que são prejudiciais não só a saúde do animal e do consumidor, mas também afetam o ambiente em que os rebanhos estão inseridos. Levando em consideração a existência de locais onde o abate é realizado de forma clandestina, onde pode se encontrar restos de carcaças descartadas e locais impróprios, fazendo com que a contaminação presente em partes como ossos e vísceras intestinais, seja repassada ao ambiente através da propagação via solo, água e também pela ingestão destes restos por animais carnívoros que possam habitar o local.

Segundo Prata (2014) os anti-helmínticos são um dos grupos de medicamentos mais utilizados, sendo essenciais para o tratamento e profilaxia de doenças causadas por parasitas, fazendo o controle de infecções por cestóides, nematóides e trematódeos, além dos ectoparasitas em animais de produção, sendo fundamentais para a manutenção da saúde animal. A respeito da avermectina, as violações do LMR encontrado no fígado e tecido muscular, são maiores que os níveis encontrados nos demais órgãos, existe a suspeita deste medicamento ser o mais utilizado a campo.

De acordo com Brossi (2018) as concentrações de ivermectina variam de acordo com o tecido analisado, alguns tecidos como ligamentos e vísceras intestinais apresentam valores menores do que o encontrado nos tecidos muscular, adiposo, hepático, renal e sítios de aplicação do medicamento.

Segundo Tartarine et al. (2018) a melhor maneira de se fazer a identificação dos níveis residuais em meio a carcaça do animal, é por meio da amostragem de tecidos, retirados dos seguintes órgãos musculo, tecido adiposo, fígado e rim. As amostras devem ser trituradas e homogeneizadas, pois assim é possível alcançar um maior percentual de qualidade, logo após é realizado teste de elisa. De acordo com Diniz (2015) os antiparasitários podem ser encontrados em níveis mais elevados no fígado, tecido adiposo, medula óssea e bÍli. Sendo que a via de administração subcutânea proporciona maior persistência dos resíduos, quando comparada com a via intraruminal, por conta do veículo não aquoso, contribuindo para uma eliminação mais lenta. Porem no Brasil as análises são realizadas somente no tecido muscular e hepático, devido a via de administração aplicada e a farmacocinética do medicamento. De acordo com WEI Huimin et al. (2015), para detectar níveis de resíduos, acima do LMR é necessário realizar o método de triagem, através das técnicas microbiológicas ou por meio de bioensaios. Sendo que o método de cromatologia líquida (LC), é uma das melhores opções, apresentando ótimo resultado e segurança na análise.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio do presente estudo foi possível verificar que o uso inadequado e exacerbado dos medicamentos a campo, tem relação direta com a resistência bacteriana e parasitaria aos fármacos. O uso incorreto e a falta de informação sobre o período de carência do medicamento, teve relação significativa com os valores registrados acima do LMR.

A utilização exacerbada de medicamentos, como antibióticos e antiparasitários, contribui para o aumento dos níveis residuais presentes em carcaças bovinas. Somado a isso existem locais, como abatedouros clandestinos, que descarta os dejetos em locais inapropriados, contaminando o ambiente em que estão inseridos, incluindo os animais presentes naquele local e contribuindo para a ocorrência de efeitos mais graves, como a extinção de algumas espécies.

Sendo assim são necessários mais estudos que expliquem o mecanismo da interface resíduos de antibióticos via ambiente, alimentos e resistência bacteriana.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ALVARADO Sonia M., ASCANIO Elías, MÉNDEZ Carolina. Determinação de resíduos de oxitetraciclina em amostras de tecido bovino destinadas ao consumo humano. Faculdade de Ciências Veterinárias, Universidade Central da Venezuela, Maracay, estado de Aragua. Venezuela, 01/10/2008.

BRASIL a. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes PNCRC/animal. Brasília, mar. de 2017. Disponível em: <www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes> Data de acesso: 20/10/2020

BRASIL b. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa SDA/ MAA 42/1999. Brasília, dez. 1999. Disponível em: www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/documentos-da-pncrc/instrucao-normativa-sda-n-o-42-de-20-de-dezembro-de-1999.pdf

BRASIL c. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Saúde Pública, Mapa proíbe o uso de tilosina, lincomicina e Tiamulina como aditivo para melhorar o desempenho de animais. Brasília, jan. 2020. Disponível em: <www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/mapa-proibe-o-uso-de-tilosina-lincomicina-e-tiamulina-como-aditivo-para-melhorar-o-desempenho-de-animais> data de acesso: 22/10/2020.

BRASIL d. Manual Instrutivo do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes – PNCRC. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Brasília, 2019.

CHO Sang Hyun et al. Quantificação de resíduos de cloridrato de bupivacaína e acetato de isoflupredona em músculos suínos, carne bovina, leite, ovo, camarão, peixe chato e enguia usando um método de extração simplificado acoplado a cromatografia líquida - espectrometria de massa quadrupolo triplo em tandem. Departamento de Farmacologia Veterinária e Toxicologia, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Konkuk, República da Coreia, 17/09/2017.

DINIZ Soraia de Araújo. Avaliação de risco à presença de resíduos de avermectinas na carne bovina sob Inspeção Federal associada às práticas de produção pecuária no Brasil entre 2002-2013. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, 2015.

WEI Huimin et al. Desenvolvimento e validação de um método de triagem multirresíduos para medicamentos veterinários, seus metabólitos e pesticidas em carnes usando líquido cromatografia - espectrometria de massa em tandem. O Laboratório Chave para a Detecção de Resíduos de Medicamentos Veterinários, Ministério da Agricultura, P.R.China, 30/01/2015.

TARTARINE Naiani et al. Avaliação de Dois Diferentes Métodos de Armazenagem e Preparo de Amostras de Fígado Bovino para Análise Quantitativa de Ivermectina, Utilizados por um Frigorífico do Estado de Minas Gerais. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2018.

BROSSI Camila. Distribuição de resíduos de ivermectina e eprinomectina em diferentes tecidos bovinos e em produtos cárneos enlatados termicamente processados. Universidade de São Paulo, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Pirassununga, 2018.

ELGUETA Miriam J. Canet. et al. Detecção de resíduos de quinolonas em carne bovina à venda em mercados municipais na Cidade da Guatemala. Departamento de Pesquisa e Extensão, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootécnica, Universidad de San Carlos de Guatemala, 2018.

FONSECA Rafael Lanzelloti. Ivermectina: estudo farmacocinético em bovinos de corte. Comparação entre raças (zebuína, europeia e seus cruzamentos) gêneros e concentração do medicamento. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, Brasil, 2019.

GOMES Danielle de Moraes. RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL. Universidade de Brasília Centro de Excelência em Turismo Curso de Especialização em Qualidade em Alimentos, Brasília, Distrito Federal, abril de 2004.

GOMES Rodrigo da Costa, DIAS Gelson Luiz, CHIARI Feijó Lucimara. Evolução e Qualidade da Pecuária Brasileira. EMBRAPA GADO DE CORTE, Campo Grande, BRASIL, 24 de março de 2017.

HOELZER Karin et. al. Uso de drogas antimicrobianas em animais produtores de alimentos e riscos associados à saúde humana: quais são e quais são as evidências?. BMC Veterinary Research, 2017. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496648/>.

LIMA Thalita Antony de Souza et al. Limites Máximos de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal. Gerencia de Avaliação de Risco e Eficácia – GEARE e Gerencia Geral de Alimentos – GGALI, Brasília, outubro de 2018.

MOHINI Saini et. al. Detectando diclofenaco em carcaças de gado na Índia com um ELISA: uma ferramenta para prevenir envenenamento generalizado por abutres. Publicado por Elsevier Ltd. Índia, 3 set. 2011.

NETO, Manoel Soares Damasceno; SILVA, Gigliola Pontes Da. Cartilha do produtor, boas práticas de manejo. Produtos veterinários: Orientações para o uso de produtos veterinários em bovinos. Mafrinorte, Brasil, 2013.

OMEIZA Gabriel K., AJAYI Itopa E., ODE Okwoche J. Avaliação de resíduos de drogas antimicrobianas em carne bovina em Abuja, Território da Capital Federal, Nigéria. Departamento de Saúde Pública Veterinária e Medicina Preventiva, Universidade de Abuja, PMB 117, Abuja, Nigéria, 2012.

PRATA Camila Barbieri. Aspectos do Autocontrole de Resíduos de Avemectina no Abate de Bovinos. Universidade Estadual Paulista- UNESP Campus de Jaboticabal, 2014.

ROSA Simone Cristina. Estimativa do período de carência de medicamento veterinário em produtos comestíveis (tecidos) de origem animal por modelos de regressão. Universidade São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2016.

SALES. Regiane Lopes; ROCHA. José Luiz Marques; BRESSAN. Josefina. Utilização de hormônios e antibióticos em produtos alimentícios de origem animal: aspectos gerais e toxicológicos. Universidade Federal de Viçosa – UFV, Rio Paranaíba-MG, Brasil. 2015.

SILVA, Daniel Neves. Independência do Brasil. *Brasil Escola*. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/historiab/independencia-brasil.htm>. Acesso em 29 de outubro de 2020.

SOUZA Maria Izabel Amaral; LAGE Moacir Evandro; PRADO Cristiano Sales; Resíduos de Antibióticos em Carne Bovina. Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil, 01/07/2013.

TORRES Fabian Eduardo Flórez. Determinação da prevalência de resíduos de antibióticos em bovinos processados no refrigerador de Rio Frio. Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Bucaramanga, Colombia, 2019.