



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Centro de Excelência em Turismo

RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL

Danielle de Moraes Gomes

Orientação: Profa. Dra. Eloísa Dutra Caldas

Monografia apresentada ao Centro de Excelência em Turismo da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em Qualidade em Alimentos.

Brasília, DF, abril de 2004.



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Centro de Excelência em Turismo
Curso de Especialização em Qualidade em Alimentos

RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL

Danielle de Moraes Gomes

Orientação: Profa. Dra. Eloísa Dutra Caldas

Brasília, DF, abril de 2004.

Gomes, Danielle de Moraes.

Resíduos de Antibióticos Promotores de Crescimento em Produtos de Origem Animal / Danielle de Moraes Gomes. -- Brasília, 2004.
vii, 69 f.: il.

Monografia (especialização) - Universidade de Brasília, Centro de Excelência em Turismo, Qualidade em Alimentos, 2004.
Orientadora: Eloísa Dutra Caldas

1. Alimentos. 2. Resíduos de antibióticos. 3. Riscos à saúde. I. Título

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida.

Aos meus pais, pelas oportunidades oferecidas.

À professora Eloísa, pelo exemplo profissional a ser seguido.

Aos meus novos amigos.

RESUMO

A presença de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal é uma questão de crescente preocupação para todos. O mau uso e o desrespeito aos prazos de carência, especialmente quando não há uma rigorosa e efetiva fiscalização da produção animal e dos alimentos de origem animal, pode trazer sérios prejuízos à saúde humana, comprometendo a qualidade de vida e tornando-se um problema de saúde pública. Dentre os pontos mais importantes encontram-se os resíduos de antibióticos usados como promotores de crescimento. O uso contínuo de antibióticos em baixas dosagens nos sistemas de produção animal incorporados às rações pode acarretar ao ser humano a ingestão indireta destes medicamentos por tempo prolongado, podendo provocar reações adversas e outros distúrbios. Do ponto de vista microbiológico, este recurso utilizado na produção animal para melhorar o desempenho pode proporcionar a seleção de cepas bacterianas resistentes a estes medicamentos, tornando ineficientes muitos tratamentos de saúde tradicionais em seres humanos.

Palavras-chave: resíduos; medicamentos veterinários; promotores de crescimento; alimentos; saúde; reações adversas.

ABSTRACT

The presence of residues of veterinary medicines in food of animal origin is an issue of increasing concern to all of us. The misuse and disrespect to withdrawal periods, specially when there is no efficient and rigid control at animal husbandry, and of food of animal origin, may cause serious damage to human health, compromising the quality of life and turning into a public health issue. Within the most important aspects is the presence of antibiotic growth promoters' residues. The continued use of antibiotics in low doses at animal husbandry, added to animal feeds, may involve the ingestion of these medicines for a long time, causing side effects and other troubles. In the microbiological point of view, this tool of animal husbandry to enhance weight gain may provide a selection of resistant bacteria, turning into inefficient many traditional human health treatments.

Key words: residues; veterinary medicines; growth promoters; food; health; side effects

SUMÁRIO

Lista de tabelas.....	página vi
Lista de abreviaturas.....	página vii
Introdução.....	página 1
Capítulo 1 – Breve histórico do uso dos antibióticos.....	página 3
Capítulo 2 – Conceitos, classificação e mecanismos de ação.....	página 5
Capítulo 3 – Principais grupos de antibióticos utilizados na terapêutica veterinária.....	página 7
Capítulo 4 – Uso na produção animal.....	página 15
Capítulo 5 – Resíduos em produtos de origem animal.....	página 21
Capítulo 6 – Métodos de detecção de resíduos.....	página 27
Capítulo 7 – Riscos à saúde humana.....	página 31
Capítulo 8 – Programas de vigilância.....	página 40
Considerações finais.....	página 44
Anexo A: Instrução Normativa nº 42, de 20 de dezembro de 1999.....	página 46
Anexo B: Programa Nacional de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos Expostos ao Consumo.....	página 59
Anexo C: Resolução - RDC nº 253, de 16 de setembro de 2003.....	página 61
Anexo D: Portaria nº 448, de 10 de setembro de 1998.....	página 63
Referências.....	página 65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Doenças em Medicina Veterinária que requerem o uso da Penicilina, as espécies afetadas e os agentes causadores.....	página 8
Tabela 2 – Doenças em Medicina Veterinária que requerem o uso de Sulfonamidas, as espécies afetadas e os agentes causadores.....	página 10
Tabela 3 – Doenças em Medicina Veterinária que requerem o uso de Tetraciclina, as espécies afetadas e os agentes causadores.....	página 12
Tabela 4 – Antibióticos utilizados como promotores de crescimento na produção animal e espécies que os utilizam.....	página 16
Tabela 5 – Prazos de retirada de antibióticos na produção animal.....	página 18
Tabela 6 – Limites Máximos de Resíduos de antibióticos em produtos de origem animal, segundo recomendações do <i>Codex Alimentarius</i>	página 22
Tabela 7 – Limites Máximos de Resíduos no leite, expressos em µg/kg.....	página 25
Tabela 8 – Métodos de análise utilizados pelo PNCR para detecção de resíduos de antibióticos em carnes, mel, leite e pescado.....	página 28
Tabela 9 – Testes rápidos utilizados para detecção de resíduos de antibióticos em leite.....	página 29
Tabela 10 – Índices de resistência apresentados por <i>Escherichia coli</i> e <i>Enterobacteriaceae</i> lactose-negativa em estudo.....	página 34

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

β : beta

CCD: cromatografia de camada delgada

CG: cromatografia gasosa

FAO: Food and Agriculture Organization

FDA: Food and Drug Administration

g: grama

HPLC: cromatografia líquida de alta resolução

IDA: ingestão diária aceitável

JECFA: Comitê de Especialistas em Aditivos em Alimentos

kg: quilograma

LMR: limites máximos de resíduos

μ g: micrograma

mg: miligrama

MIC: concentração mínima inibitória

NOEL: nível sem efeitos nocivos

OMS: Organização Mundial de Saúde

OPAS: Organização Panamericana de Saúde

OIE: Escritório Internacional de Epizootias

ppm: partes por milhão

PNCR: Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal

PAMVet: Programa Nacional de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários

t: tonelada

INTRODUÇÃO

Qualidade em alimentos é uma questão atual e implica em uma série de aspectos. Isto porque a alimentação é essencial para a vida. No entanto, mais importante que somente ingerir alimentos, é nutrir-se, garantindo que os nutrientes absorvidos com o alimento signifiquem qualidade de vida.

Um dos aspectos fundamentais em se tratando de alimentos, diz respeito à sua segurança, ou seja, os alimentos devem prover nutrientes sem afetar negativamente a saúde de quem os consome. Neste contexto, é importante que os alimentos apresentem-se livres de qualquer forma de contaminação (BRASIL, 1999a).

Nos atuais sistemas de produção é comum o uso de medicamentos e aditivos incorporados às rações dos animais como modo de promover seu rápido desenvolvimento e ganho de peso. Desse modo, os antibióticos são largamente utilizados como promotores de crescimento (PADILHA, 2000).

Entretanto, essa prática pode representar um sério risco a saúde humana, de maneira direta ou indireta. Além de efeitos adversos, tais como reações alérgicas (DEWDNEY, 1991) e outros possíveis distúrbios, a exposição continuada a medicamentos antibióticos em baixas dosagens, via ingestão de alimentos portando resíduos, tem sido relacionada à seleção de cepas bacterianas e aumento da sua resistência a tratamentos convencionais (WHO, 2000d).

Há na comunidade científica uma preocupação crescente frente à possibilidade de surgimento e ampliação da população de microorganismos refratários a qualquer tratamento médico convencional, tornando-se um caso mundial de saúde pública (WHO, 2000d).

Neste contexto, a União Européia determinou que a importação de produtos de origem animal, por parte de seus países-membros, estará condicionada a partir de 2005, à não utilização de antibióticos como promotores de crescimento na

produção animal dos países exportadores. Este fato pode afetar bastante as exportações brasileiras, principalmente no setor da avicultura, se não houver uma rápida adequação às novas exigências (RATCLIFF, 2003).

A avicultura brasileira ocupa o segundo lugar na produção mundial de carne de frango, conquistado com a ajuda de modernas técnicas incluindo o uso de promotores de crescimento. Dados de 2001 estimam cerca de mais de 2 milhões de aves de corte produzindo mais de 500 mil toneladas de carne e 1,8 milhões de aves de postura produzindo mais de 1,5 milhões de caixas com 30 dúzias de ovos cada e tendo expressiva participação no PIB do país (SPINOSA, 2002).

Nas estimativas da suinocultura em 2000, o Brasil colocava-se entre os dez maiores produtores mundiais, e em sexto lugar na lista dos maiores exportadores mundiais com aproximadamente 128 mil toneladas, correspondendo a 4,26% do total mundial (SPINOSA, 2002).

Desse modo, é importante que sejam esclarecidos os riscos reais do uso de antibióticos como promotores de crescimento, suas vantagens e desvantagens, pois a questão envolve, além de aspectos de saúde pública, os aspectos comerciais.

CAPÍTULO 1 - BREVE HISTÓRICO DO USO DOS ANTIBIÓTICOS

A humanidade e os microorganismos partilham o planeta desde os tempos remotos, quando as doenças freqüentemente eram associadas a castigos divinos ou ações de maus espíritos. Somente a partir dos estudos de Pasteur e Koch, por volta de 1878, as causas das doenças começaram a ser desvendadas. No entanto, muito antes disso a humanidade já fazia uso de substâncias para combater infecções (TAVARES, 1990).

Os primeiros relatos sobre o uso de antibióticos datam de cerca de três mil anos atrás, quando os chineses utilizavam-se de bolores para o tratamento de ferimentos infeccionados. O mesmo princípio era utilizado por médicos indianos e aborígenes na América (TAVARES, 1990).

Durante a Idade Média, substâncias de origens diversas eram utilizadas, mas sem o conhecimento profundo de suas propriedades químicas. Somente a partir do século XVI, com o desenvolvimento de métodos laboratoriais, tornou-se possível o estudo de propriedades terapêuticas das plantas e isolamento de princípios ativos, mas ainda sem uso clínico devido à sua toxicidade. No final do século XIX, pesquisas levaram a descoberta de substâncias que, em doses adequadas, eram capazes de destruir microorganismos responsáveis por doenças sem colocar em risco a vida humana (TAVARES, 1990).

A partir do século XX, os estudos de Ehrlich levaram aos primeiros quimioterápicos de ação sistêmica, os derivados sulfonamídicos, revolucionando a terapêutica e dando impulso à indústria químico farmacêutica. Com Domagk, em 1932, as sulfas ganharam destaque como medicamentos por sua ação em infecções, chegando ao seu auge durante a Segunda Guerra. No mesmo período, a descoberta da penicilina ocorreu enquanto Fleming estudava culturas de *Staphylococcus aureus*, observando que placas acidentalmente contaminadas com um fungo do gênero *Penicillium* haviam tido seu crescimento impedido. Posteriormente, Florey e Chain seguiram desenvolvendo os estudos de Fleming e, a partir de 1943, o uso

terapêutico da penicilina tornou-se uma realidade na prática clínica (TAVARES, 1990).

Iniciava-se então a era da antibioticoterapia, a partir da qual inúmeras novas drogas foram descobertas, como a estreptomicina em 1944, o cloranfenicol em 1949, as tetraciclina em 1950 e muitos outros. A área da antibioticoterapia recebeu um novo impulso a partir de 1960 com a descoberta de processos semi-sintéticos na elaboração de novas substâncias (TAVARES, 1990).

Atualmente inúmeras substâncias são conhecidas no combate a doenças infecciosas, com novas descobertas a cada ano em virtude dos avanços tecnológicos na indústria farmacêutica.

CAPÍTULO 2 - CONCEITOS, CLASSIFICAÇÃO E MECANISMOS DE AÇÃO

O termo antibiose surgiu em 1889 para designar o processo natural de seleção segundo o qual um ser vivo destrói outro para garantir sua sobrevivência. Posteriormente, mesmo termo foi utilizado para referir-se especificamente ao antagonismo microbiano. Tal processo já havia sido apontado por Pasteur em 1877 por seus experimentos com o bacilo Antrax (TAVARES, 1990).

A definição inicial de antibiótico surgiu em 1942, por Waksman. Atualmente, defini-se antibiótico como substância química produzida por microorganismos que têm a capacidade de inibir a reprodução, ou de destruir outros microorganismos, por meio de interferência em alguma via metabólica do microorganismo-alvo (SILVA, 1994).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, agente antibiótico é toda substância de origem natural, sintética ou semi-sintética, que em baixas concentrações destrói ou inibe o crescimento de microorganismos, causando pequeno ou nenhum dano ao organismo hospedeiro (EMEA, 1999).

Os antibióticos podem ser classificados segundo inúmeros critérios, dentre eles: estrutura química, origem, ação biológica, espectro de ação e mecanismo de ação (TAVARES, 1990).

Seguindo o critério estrutura química, os antibióticos podem ser:

a) derivados de aminoácidos: monopectídicos (cicloserina), polipeptídicos (polimixinas, bacitracina), derivados do aminopropanodiol (cloranfenicol), β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas), glicopeptídicos (vancomicina).

b) derivados de açúcares: macrolídeos (eritromicina), lincosaminas (lincomicina, clindamicina), aminoglicosídeos (estreptomicina, neomicina, gentamicina, amicacina, canamicina), glicosídeos (novobiocina), sinergistas (virginiamicina) e outros.

c) derivados de acetatos e propionatos: poliênicos (nistatina, anfotericina B), aromáticos (tetraciclina, rifamicinas), esteróides (ácido fusídico), derivados do griseofulvina (griseofulvina).

De acordo com a origem ou processo de obtenção, os antibióticos podem ser: naturais (obtidos por fermentação), sintobióticos (obtidos exclusivamente por síntese), biossintéticos (obtidos a partir de um precursor de fermentação) ou semi-sintéticos (obtidos por fermentação e síntese).

Segundo sua ação biológica, os antibióticos podem ser: bactericidas (provocam a morte do microorganismo), ou bacteriostáticos (inibem o crescimento e reprodução do microorganismo).

Quanto ao espectro de ação, classificam-se em gram-positivos, gram-negativos, ou de amplo espectro.

De acordo com o mecanismo de ação, os antibióticos podem atuar:

- a) na síntese da parede celular, ocorrendo então lise osmótica bacteriana;
- b) produzindo alterações na permeabilidade seletiva da membrana citoplasmática, permitindo a perda de elementos vitais e entrada de substâncias nocivas;
- c) por interferência na replicação do cromossomo, degenerando o DNA bacteriano;
- d) por interferência na síntese protéica, provocando alterações das funções devido à formação defeituosa de proteínas;

CAPÍTULO 3 - PRINCIPAIS GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS NA TERAPÊUTICA VETERINÁRIA

β-Lactâmicos

Os β-lactâmicos constituem um grupo de antibióticos que têm como característica a presença de um grupamento químico em forma de anel responsável por sua atividade antimicrobiana, e cuja inativação representa a perda de ação da droga (TAVARES, 1990). Este grupo de antibióticos é representado principalmente pelas penicilinas, obtidas a partir de culturas de *Penicillium notatum* e *Penicillium chrysogenum*, e pelas cefalosporinas, produzidas por *Cephalosporium acremonium* e *Streptomyces lactamdurans* (SILVA, 1994).

A penicilina é um dos antibióticos mais antigos. Após sua descoberta casual por Fleming em 1928, a penicilina sofreu grandes modificações, com o desenvolvimento de formas biossintetizadas. Atualmente existem mais de 40 tipos de penicilinas, algumas naturais e outras sintetizadas a partir de seus precursores (BOOTH, 1992).

A penicilina é um antibiótico bactericida, que inibe a parede celular bacteriana em sua fase de crescimento logarítmico. É uma droga de certo modo instável, sensível a extremos de pH, calor e luz. Sua absorção por via oral ocorre de maneira irregular. A Unidade Padrão Internacional refere-se à quantidade de atividade presente em 0,6 µg de penicilina G (BOOTH, 1992).

Existem quatro grupos de penicilinas (BOOTH, 1992):

- a) naturais: produzidas por culturas de fungos, extraídas e purificadas;
- b) ácido-resistentes: podem ser administradas por via oral;
- c) resistentes a penicilinase: possuem o grupo β-lactâmico protegido do ataque de enzimas bacterianas;
- d) de amplo espectro: atuam contra microorganismos gram-positivos e gram-negativos;

A Tabela 1 relaciona quais doenças em Medicina Veterinária requerem o uso da penicilina, quais espécies domésticas são afetadas e os agentes responsáveis.

Tabela 1 - Uso da penicilina na clínica médica veterinária

Agente Etiológico	Doença	Espécies Afetadas
<i>Actinomyces bovis</i>	actinomicose	bovinos
<i>Bacillus anthracis</i>	carbúnculo hemático	bovinos, ovinos e caprinos
<i>Borrelia anserina</i>	espiroquetose aviária	aves
<i>Clostridium chauvoei</i>	carbúnculo sintomático	bovinos, ovinos e caprinos
<i>Clostridium hemolyticum</i>	hemoglobinúria bacilar	bovinos, ovinos e suínos
<i>Clostridium novyi</i>	hepatite infecciosa	bovinos e ovinos
<i>Clostridium septicum</i>	edema maligno	todas
<i>Clostridium tetani</i>	tétano	todas
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	doenças supurativas	bovinos e ovinos
<i>Corynebacterium renale</i>	pielonefrite	bovinos
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	erisipela	bovinos, ovinos e suínos
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	podridão dos pés	ovinos
<i>Leptospira sp</i>	leptospirose	bovinos, ovinos, caprinos e suínos
<i>Listeria monocytogenes</i>	listeriose	bovinos, caprinos e suínos
<i>Pasteurella multocida</i>	doenças respiratórias, septicemia hemorrágica.	bovinos, ovinos, caprinos e suínos
<i>Salmonella sp</i>	salmonelose	todas
<i>Staphylococcus hyicus</i> e <i>Staphylococcus hyos</i>	epidermite exsudativa	suínos
<i>Staphylococcus aureus</i>	mastite, sinovite	todas
<i>Streptococcus agalactiae</i>	mastite	bovinos
Agente Etiológico	Doença	Espécies Afetadas
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	mastite	bovinos

<i>Streptococcus uberis</i>	mastite	bovinos
Fonte: BOOTH, 1992.		

Um outro grupo de antibióticos β -lactâmicos é o das cefalosporinas. Descobertas em 1945, sua estrutura e mecanismo de ação é bastante semelhante ao do grupo das penicilinas, sendo utilizadas para o tratamento das mesmas doenças, mas com a característica de eficiência sobre microorganismos inativadores do anel β -lactâmico (BOOTH, 1992).

São solúveis em água e relativamente estáveis a mudanças de temperatura e pH. Podem ser classificadas em cefalosporinas de 1ª, 2ª ou 3ª geração de acordo com seu espectro de atividade antibacteriana, enquanto novas cefalosporinas continuam a ser desenvolvidas, tendo ação mais potente e mais prolongada (SILVA, 1994).

Aminoglicosídeos

São antibióticos que agem predominantemente sobre microorganismos aeróbios gram-negativos, interferindo em sua síntese protéica. São solúveis em água, e tem sua ação potencializada em pH alcalino. Ocorre pouca absorção intestinal, sendo eliminados em sua forma ativa (SILVA, 1994).

O primeiro representante deste grupo a ser descoberto foi a estreptomicina, em 1943, por Waksman. Seguiu-se a descoberta da neomicina em 1949 e gentamicina em 1963, entre outros (TAVARES, 1990). Dentre outros representantes encontram-se a amicacina, tobramicina, canamicina (SILVA, 1994).

A gentamicina é utilizada na clínica médica veterinária para o tratamento de doenças entéricas e septicêmicas, além de outras que não respondem a outros medicamentos de primeira escolha em bovinos e ovinos (BLOOD, 1991).

Macrolídeos

Caracterizam-se quimicamente pela presença de um anel lactona, ao qual se ligam outros açúcares. Têm como principais representantes a eritromicina, espiramicina, azitromicina, e a tilosina (TAVARES, 1990).

São ativos principalmente contra microorganismos gram-positivos, inibindo sua síntese protéica. De modo geral são bacteriostáticos, podendo apresentar atividade bactericida se empregados em altas concentrações (BLOOD, 1991).

São bastante lipossolúveis, atravessando facilmente as barreiras celulares. Apresentam boa absorção oral, podendo ser eliminados em sua forma ativa (SPINOSA, 1996).

Em Medicina Veterinária, atuam sobre as mesmas patologias que as penicilinas, e ainda sobre micoplasmoses e disenteria em suínos (BLOOD, 1991).

Sulfonamidas

A sulfanilamida e seus derivados, descobertas na Alemanha em 1932, são comumente conhecidos como sulfonamidas ou sulfas, constituindo o primeiro grupo a ser empregado para o tratamento de doenças infecciosas (SILVA, 1994).

As sulfonamidas atuam por inibição competitiva, incapacitando os microorganismos de utilizarem fontes de ácido fólico para o seu crescimento (BOOTH, 1992). Apresentam-se como substâncias bastante estáveis, de amplo espectro de ação, baixa solubilidade em água, primordialmente bacteriostáticas, e bem absorvidas por via oral, podendo ser classificadas de acordo com diversos critérios, inclusive seu tempo de ação (SILVA, 1994).

A Tabela 2 relaciona quais doenças em Medicina Veterinária requerem o uso de sulfonamidas, quais as espécies domésticas afetadas e os agentes envolvidos.

Tabela 2 - Uso das sulfonamidas na clínica médica veterinária

Agente Etiológico	Doença	Espécies Afetadas
<i>Actinobacillus lignieresii</i>	actinobacilose	bovinos, ovinos e suínos

Agente Etiológico	Doença	Espécies Afetadas
<i>Actinomyces bovis</i>	actinomicose	bovinos
<i>Coccídeos</i>	coccidiose	aves
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	mastite	suínos
<i>Escherichia coli</i>	colibacilose	todas
<i>Fusiformis necrophorus</i>	necrobacilose	todas
<i>Haemophilus suis</i>	poliartrite infecciosa	suínos
<i>Klebsiella sp</i>	mastite	bovinos
<i>Moraxella bovis</i>	ceratite infecciosa	bovinos
<i>Pasteurella haemolytica</i>	pneumonia, mastite	ovinos
<i>Pasteurella multocida</i>	infecções respiratórias, cólera aviária	aves, bovinos e suínos
<i>Salmonella sp</i>	salmonelose	todas
<i>Staphylococcus aureus</i>	mastite	bovinos
<i>Toxoplasma gondii</i>	toxoplasmose	todas

Fonte: BOOTH, 1992.

Tetraciclinas

Descobertas em 1950 nos Estados Unidos, são derivados de hidrocarbonetos aromáticos polinucleares. Constituem-se antibióticos de amplo espectro produzidos por diversas espécies do gênero *Streptomyces*, podendo ser obtidas naturalmente por fermentação ou por processo semi-sintético (TAVARES, 1990).

As tetraciclinas apresentam, em geral, ação bacteriostática através de inibição da síntese protéica. Classificam-se de acordo com a duração de sua atividade, podendo ser de curta, média ou longa ação. Apresentam-se como substâncias bastante lipossolúveis, sendo amplamente distribuídas nos tecidos corporais (BOOTH, 1992).

Os representantes deste grupo incluem a clortetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina e a tetraciclina, com o mesmo nome do grupo a que pertence. Apresentam propriedades antimicrobianas similares, mas com diferenças em relação

à farmacocinética, que engloba os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (SILVA,1994).

A Tabela 3 relaciona as doenças em Medicina Veterinária que requerem o uso de tetraciclina, as espécies domésticas afetadas e os agentes envolvidos.

Tabela 3 - Uso das tetraciclina na clínica médica veterinária

Agente Etiológico	Doença	Espécies Afetadas
<i>Actinobacillus lignieresii</i>	actinobacilose	bovinos, ovinos e suínos
<i>Enterobacter bovis</i>	actinomicose	bovinos
<i>Enterobacter aerogenes</i>	mastite	bovinos
<i>Anaplasma marginale</i>	anaplasmose	bovinos
<i>Bacillus anthracis</i>	carbúnculo hemático	bovinos, ovinos e suínos
<i>Borrelia anserina</i>	borreliose	aves
<i>Clostridium chauvoei</i>	carbúnculo sintomático	bovinos, ovinos e caprinos
<i>Clostridium hemolyticum</i>	hemoglobinúria bacilar	bovinos, ovinos e suínos
<i>Clostridium novyi</i>	hepatite necrótica	bovinos e ovinos
<i>Clostridium perfringens</i>	enterotoxemia	bovinos, ovinos, suínos e caprinos
<i>Clostridium septicum</i>	edema maligno	todas
<i>Clostridium tetani</i>	tétano	todas
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	mastite	bovinos e ovinos
<i>Corynebacterium renale</i>	pielonefrite	bovinos
<i>Dermatophilus congolensis</i>	estreptotricose cutânea	bovinos, caprinos e ovinos
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	erisipela	bovinos, ovinos e suínos
<i>Escherichia coli</i>	mastite, colibacilose	todas
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	necrobaciloses oral e hepática, pododermatite	todas
<i>Haemophilus sp</i>	doenças respiratórias	suínos,bovinos, ovinos e aves
Agente Etiológico	Doença	Espécies Afetadas
<i>Haemophilus parasuis</i>	poliartrite infecciosa	suínos

<i>Leptospira sp</i>	leptospirose	todas
<i>Listeria monocytogenes</i>	listeriose	bovinos, caprinos e suínos
<i>Moraxella bovis</i>	ceratite infecciosa	bovinos
<i>Mycoplasma sp</i>	mastite	bovinos
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	pneumonia enzoótica	suínos
<i>Pasteurella hemolítica</i>	mastite, pasteurelose	bovinos e suínos
<i>Pasteurella multocida</i>	pasteurelose, cólera aviária, septicemia hemorrágica	aves
<i>Salmonella abortusovis</i>	aborto	ovinos
<i>Staphylococcus aureus</i>	mastite	bovinos
<i>Staphylococcus hyicus</i> e <i>S. hyos</i>	epidermite exsudativa	suínos
<i>Streptococcus agalactiae</i>	mastite	bovinos
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	mastite	bovinos
<i>Streptococcus uberis</i>	mastite	bovinos
<i>Campylobacter fetus</i>	vibriose	ovinos

Fonte: BOOTH, 1992.

Nitrofuranos

São compostos sintéticos que contém um grupamento nitroso do anel furano e que apresentam atividade contra bactérias, fungos e protozoários. Possuem atividade bacteriostática agindo por meio de bloqueio do metabolismo glicídico do microorganismo, e atividade bactericida quando em altas concentrações (TAVARES, 1990).

Os principais representantes deste grupo incluem a nitrofurantoína, furazolidona e nitrofurazona. Seu uso em Medicina Veterinária refere-se ao tratamento da mastite bovina e como anti-séptico urinário (SPINOSA, 1996).

Quinolonas

A história das quinolonas teve início em 1962 com a descoberta do ácido nalidíxico, precursor das mesmas. Trata-se de um grupo de antibióticos que têm como estrutura um grupamento bicíclico aromático, cujo núcleo é uma naftiridina, cilonina ou piridopirimidina (TAVARES, 1990).

Possuem ação bactericida sobre microorganismos gram-negativos, e pequeno grupo de gram-positivos (TAVARES, 1990). São rapidamente absorvidas após administração oral, distribuindo-se amplamente pelos tecidos. Dentre seus representantes encontram-se o ácido nalidíxico, enrofloxacin, norfloxacin e ciprofloxacin (SPINOSA, 1996).

São usadas para o tratamento de infecções do trato urinário, gastroenterites, pneumonias, otites e endocardites. Têm largo espectro de ação, incluindo *Escherichia coli*, *Proteus sp*, *Pseudomonas*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Staphylococcus*, e *Brucella* (SPINOSA, 1996).

Cloranfenicol

Trata-se de um antibiótico sintético descoberto em 1947 nos Estados Unidos, por Burkholder, a partir do fungo *Streptomyces venezuelae*. É uma droga bacteriostática de largo espectro de ação, atuando por inibição da síntese protéica bacteriana. Pode também ter ação bactericida sobre alguns microorganismos (TAVARES, 1990).

Seu espectro de ação inclui *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Brucella sp*, *Enterobacter aeruginosa*, *Salmonella sp*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium pyogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* e *Klebsiella pneumoniae* (BOOTH, 1992).

Tem como características ser altamente lipossolúvel, ter excelente e rápida absorção e difusão na maioria dos tecidos e líquidos corporais após ser administrado (SILVA, 1994).

CAPÍTULO 4 – USO DE ANTIBIÓTICOS NA PRODUÇÃO ANIMAL

De acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (2002f), Antibióticos Promotores de Crescimento são “agentes antibióticos utilizados com o propósito de aumentar o ganho de peso diário ou a eficiência alimentar (taxa de ganho de peso em razão da alimentação) em animais produtores de alimentos”.

Segundo HUGHES e HERITAGE (2002), tratam-se de medicamentos que destroem ou inibem bactérias, e que são administrados em doses baixas, subterapêuticas.

A descoberta do potencial dos antibióticos como promotores de crescimento de animais envolvidos na produção deu-se por volta de 1940. Após a utilização de um composto experimental de ração para aves, contendo resíduos de determinado antibiótico, observou-se que as mesmas apresentavam uma taxa de crescimento maior que o grupo controle (PEDERSEN e EDQVIST, 2001).

Com o uso de antibióticos em doses subterapêuticas, além do crescimento, observou-se também o aumento na produção das aves de postura, aumento do número de filhotes por parto em suínos, e aumento da produção em vacas leiteiras (PEDERSEN e EDQVIST, 2001). A prática foi rapidamente adotada e logo se tornou parte integrante nos modernos sistemas de produção animal, especialmente de aves e suínos (WHO, 1999a).

O mecanismo pelo qual os antibióticos agem como promotores de crescimento não está completamente esclarecido. Acredita-se que ocorra uma série de modificações envolvendo a flora intestinal. Basicamente, há uma diminuição de determinado grupo de bactérias sensíveis ao antibiótico administrado, beneficiando outros microorganismos mais resistentes (BOELTER, 1998).

O controle sobre a população microbiana intestinal através do uso de antibióticos afeta sensivelmente o ganho de peso do animal. Em suínos, por exemplo, estima-se que cerca de 6% da energia bruta fornecida pela dieta é perdida durante a fermentação microbiana. Com a manipulação sobre estes

microorganismos, a energia passa a ser utilizada para o crescimento (WEGENER, 1998).

Além da seleção da flora intestinal, os antibióticos diminuem a quantidade de toxinas produzidas pelas bactérias a partir dos aminoácidos da dieta, tornando-os mais disponíveis para o desenvolvimento do animal. Ocorre também uma diminuição na espessura da parede intestinal, melhorando a absorção de monossacarídeos, aminoácidos, vitaminas e minerais (BOELTER, 1998).

A Tabela 4 relaciona quais antibióticos são utilizados como promotores de crescimento na produção animal e as espécies domésticas que os utilizam.

Tabela 4 – Relação de antibióticos utilizados como promotores de crescimento e espécies domésticas envolvidas

Medicamento	Espécie
Tetraciclina	aves, suínos, bovinos e peixes
Clortetraciclina	aves
Oxitetraciclina	aves e peixes
Penicilina	bovinos, ovinos, caprinos e suínos
Ampicilina	aves
Estreptomicina	bovinos
Diidroestreptomicina	bovinos, aves, suínos
Espectinomicina	suínos, aves
Kitasamicina	aves, suínos
Eritromocina	aves, suínos e peixes
Espiramicina	aves, suínos e bovinos
Tilosina	suínos, bovinos e aves
Virginiamicina	suínos, bovinos e aves
Lincomicina	bovinos, suínos e aves
Florfenicol	suínos
Nistatina	bovinos, aves
Griseofulvina	bovinos
Medicamento	Espécie

Higromicina B	suínos e aves
Monensina	bovinos e aves
Novobiocina	aves
Destomicina	suínos e aves
Flavomicina	aves, bovinos e suínos
Tiamulina	suínos e aves
Salinomicina	suínos e aves
Ceftiofur	suínos
Bacitracina	aves
Oleandomicina	aves
Sulfametazina	peixes

Fonte: BOELTER, 1998.

Além destes acima relacionados, SPINOSA (2002) acrescenta: avilamicina, para aves; colistina, para aves, suínos e bovinos; enramicina, para aves e suínos; lasalocida, para bovinos; nitrovin e olaquinox, ambos para aves, suínos e bovinos.

O modo de uso dos antibióticos na produção animal é bastante variado. Podem ser continuamente adicionados às rações ou à água de beber, ou como profiláticos de doenças específicas, ou no controle de doenças por determinados períodos. As concentrações de antibióticos encontram-se geralmente na faixa de 5 a 20mg/Kg, dependendo do medicamento utilizado e da espécie animal (BOELTER, 1998) podendo também serem usados em gramas por tonelada (g/t) (SPINOSA, 2002).

Embora utilizadas para tratamento de animais doentes, algumas substâncias não são permitidas para uso como promotoras de crescimento. Outras têm seu uso completamente proibido para animais produtores de alimentos, seja para tratamento clínico ou para melhora no crescimento e desempenho produtivo, devido ao seu potencial carcinogênico ou por serem extremamente tóxicas (BOELTER, 1998).

Desse modo, a legislação brasileira proíbe “a fabricação, a importação, a comercialização e o emprego de preparações farmacêuticas de uso veterinário, de rações e de aditivos alimentares contendo cloranfenicol, furazolidona e nitrofurazona,

em animais cujos produtos sejam destinados à alimentação humana”, como descrito no Anexo D. (BRASIL, 1998).

De um modo geral, todos os antibióticos utilizados na produção animal, qualquer que seja sua finalidade, devem respeitar os prazos de retirada exigidos antes do abate, ou antes que os produtos de origem animal sejam levados ao consumo (BLOOD, 1991).

Entende-se por prazo de retirada, o tempo requerido para que o resíduo do medicamento em questão atinja uma concentração segura, de acordo com os níveis de tolerância estabelecidos por especialistas. Ou ainda, refere-se ao intervalo de tempo exigido para que se retire o medicamento antes do abate (BOOTH, 1992).

A Tabela 5 apresenta os prazos de retirada de alguns antibióticos e as espécies domésticas envolvidas

Tabela 5 – Prazos de retirada de antibióticos em animais

Medicamento	Espécie	Prazo de retirada
Sulfonamidas	bovinos	de 4 a 10 dias
Sulfonamidas	suínos	4 dias
Amoxicilina	bovinos	carne: 25 dias/ leite: 96 horas
Ampicilina	bovinos	carne: 6 dias/ leite: 48 horas

Medicamento	Espécie	Prazo de retirada
Penicilina G benzatina	bovinos	carne: 14 a 30 dias/leite: 96 horas
Penicilina G procaína	bovinos	carne: 5 a 10 dias/ leite: 48 a 72 horas
Penicilina G procaína	suínos	5 dias
Penicilina G procaína	ovinos e caprinos	3 dias
Cefazolina	bovinos	carne: 30 dias
Aminoglicosídeos	bovinos	carne: 30 dias/ leite: 96 horas
Oxitetraciclina	bovinos	carne: 18 a 22 dias/ leite: 60 a 72 horas
Oxitetraciclina (longa ação)	bovinos	carne: 28 a 48 dias
Florfenicol	bovinos	36 dias
Eritromicina	bovinos	carne: 14 dias/ leite: 72 horas
Eritromicina	suínos	7 dias
Eritromicina	aves	carne: 1 a 2 dias
Tilosina	bovinos	carne: 21 dias/ leite: 96 horas
Tilosina	suínos	4 dias
Estreptomicina	bovinos	10 dias

Medicamento	Espécie	Prazo de retirada
Espectinomicina	suínos	21 dias
Lincomicina	suínos	48 horas
Monensina	aves	carne: 3 dias
Tiamulina	aves	12 dias

Fonte: SPINOSA, 2002.

Os prazos de retirada são definidos de acordo com o tipo de medicamento administrado, a dosagem, o modo de administração, e a espécie animal. A partir destes parâmetros analisados, é conhecida a taxa de depleção do medicamento em questão, a qual indica o tempo necessário para que tal medicamento desapareça do organismo após ter sido suspensa sua administração (BOOTH, 1992).

Determina-se então os prazos de retirada, podendo variar de algumas horas até vários dias ou semanas, de acordo com as leis de cada país. Na maior parte dos casos, são seguidas as indicações da FAO/WHO (BOOTH, 1992).

CAPÍTULO 5 – RESÍDUOS EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL

O conceito de segurança alimentar envolve, entre outras coisas, o controle de resíduos de substâncias químicas, envolvendo pesticidas e medicamentos, quer sejam intencionais ou acidentais (BRASIL, 2003). Antes de um medicamento ser aprovado para uso terapêutico ou profilático, é necessário que seja demonstrada alguma evidência científica aos órgãos competentes quanto à sua segurança e eficiência (BOOTH, 1992).

Os resíduos de um medicamento ou outras substâncias químicas e seus derivados podem sofrer acúmulo ou depósito nas células, tecidos, líquidos corporais ou órgãos de um animal, após seu uso no controle ou tratamento de doenças, ou após seu uso para promover o crescimento e melhora da eficiência alimentar (BOOTH, 1992).

Considerando a possibilidade de que resíduos de medicamentos presentes em produtos de origem animal venham a causar efeitos adversos à saúde humana, foram estabelecidos níveis de tolerância após estudos. No Brasil, é competência do Ministério da Saúde estabelecer estes valores, considerando-se ainda as recomendações do *Codex Alimentarius* (BRASIL, 2003).

O Limite de Tolerância, ou Limite Máximo de Resíduos (LMR) segundo o *Codex Alimentarius*, refere-se ao nível máximo permitido da concentração de determinada substância química presente no alimento disponível para consumo. Pode ser expresso nas unidades mg/kg e mg/L (ppm), ou $\mu\text{g/kg}$ e $\mu\text{g/L}$ (ppb) e se baseiam no tipo e quantidade do resíduo considerando-se sua toxicidade e a Ingestão Diária Aceitável (BRITO e PORTUGAL, 2003).

A IDA é definida como “a quantidade de uma substância que pode ser ingerida pelo Homem por toda a vida, sem que nenhum efeito adverso ocorra no organismo

(*Codex Alimentarius*,1997). Expressa em mg/kg/dia ou $\mu\text{g/Kg/dia}$, a IDA é determinada a partir da menor dose da substância que não causou efeito adverso (NOEL) em estudos críticos com animais de laboratório (BRITO e PORTUGAL, 2003).

A Tabela 6 a seguir relaciona os níveis máximos de resíduos de Benzilpenicilina/Benzilpenicilina procaína, expressos em $\mu\text{g/kg}$, em produtos de origem animal, de acordo com as recomendações do *Codex Alimentarius*.

Tabela 6 – LMR de antibióticos em produtos de origem animal

Antibiótico	Tecido/ Espécie	LMR ($\mu\text{g/kg}$)
Benzilpenicilina e benzilpenicilina procaína	Músculo, fígado e rins de bovinos e suínos	50
Benzilpenicilina procaína	Músculo, fígado e rins de aves	50
Ceftiofur	Músculo, fígado e tecido adiposo de bovinos e suínos	500
	Rins de bovinos e suínos	1000
Estreptomicina/Diidroestreptomicina	Músculo, fígado e tecido adiposo de bovinos, suínos, ovinos e aves	500

Antibiótico	Tecido/ Espécie	LMR (µg/kg)
Estreptomicina/Diidroestreptomicina	Rins de bovinos, suínos, ovinos e aves	1000
	Músculo, fígado e tecido adiposo de bovinos, suínos, caprinos, ovinos e aves	500
Neomicina	Rins de caprinos, suínos, ovinos e aves	10000
	Rins de bovinos	1000
Oxitetraciclina	Ovos	500
	Músculo de bovinos, suínos, ovinos, aves e peixes	100
	Rins de bovinos, suínos, ovinos e aves	600
	Fígado de bovinos, suínos, ovinos e aves	300

Antibiótico	Tecido/ Espécie	LMR (µg/kg)
Oxitetraciclina	Ovos	200
Espectinomicina	Músculo de bovinos, suínos, ovinos e aves	500
	Fígado e tecido adiposo de bovinos, suínos, ovinos e aves	2000
	Rins de bovinos, suínos, ovinos e aves	500
Espiramicina	Ovos	2000
	Músculo de bovinos, suínos, e aves	200
	Fígado de bovinos, suínos, e aves	600
	Rins de bovinos e suínos	300
	Rins de aves	800

Antibiótico	Tecido/ Espécie	LMR (µg/kg)
Espiramicina	Tecido adiposo de bovinos, suínos, e aves	300
Sulfamidina	Músculo, rins, fígado e tecido adiposo	100

A determinação dos valores para Limites Máximos de Resíduos é prerrogativa de cada país. No Brasil, é competência do Ministério da Saúde estabelecer estes valores, de acordo com a Instrução Normativa nº 42 de 20 de dezembro de 1999, considerando-se ainda as recomendações do *Codex Alimentarius* e FAO/WHO, e os valores adotados pelo FDA e União Européia (BRASIL, 2003).

A Tabela 7 relaciona os níveis máximos de resíduos de diversos antibióticos no leite, expressos em µg/kg, de acordo com o *Codex Alimentarius*, Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, União Européia e, no Brasil, de acordo com o Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal (BRITO e PORTUGAL, 2003).

Tabela 7 – LMRs no leite, expressos em µg/kg.

Substância	Codex	FDA (EUA)	União Européia	PNCR (Brasil)
Penicilina G	4	5	4	4
Ampicilina	-	10	4	4
Amoxicilina	-	10	4	4

Substância	Codex	FDA (EUA)	União Européia	PNCR (Brasil)
Oxacilina	-	-	30	-
Ceftiofur	100	50	100	100
Tetraciclina	100	80	100	100
Clortetraciclina	100	30	100	100
Oxitetraciclina	100	30	100	100
Espiramicina	-	-	200	200
Tilosina	-	50	50	-
Eritromicina	-	50	40	40
Espectinomicina	200	30	200	-
Estreptomicina / Diidroestreptomicina	200	150	200	-
Gentamicina	200	30	100	-
Neomicina	500	150	500	500
Sulfonamida	-	-	100	-
Sulfamidina	25	10	-	-
Sulfadimetoxina	-	10	-	100
Sulfatiazol	-	10	-	100
Sulfadiazina	-	10	-	-
Novobiocina	-	100	-	-

CAPÍTULO 6 – MÉTODOS DE DETECÇÃO DE RESÍDUOS

Em geral, a maior parte dos resíduos de antibióticos detectados acima dos limites permitidos em produtos de origem animal, deve-se a fatores tais como: desrespeito aos prazos de retirada, tentativa de mascarar sinais clínicos de doenças por ocasião do abate, uso de medicamentos não-aprovados, e uso de doses excessivas ou desnecessárias na produção animal (BOOTH, 1992).

Resíduos de medicamentos no organismo podem variar consideravelmente dependendo do tecido analisado. Em geral, as concentrações são maiores em tecidos de estocagem como o tecido adiposo, ou em órgãos responsáveis por metabolização e excreção ativa, como fígado e rins (BOOTH, 1992).

De acordo com o PNCR, a realização de análises sobre a presença de resíduos de determinados medicamentos em produtos de origem animal é feita considerando-se com os seguintes critérios (BRASIL, 2003):

- se a substância deixa resíduo;
- o grau de toxicidade do resíduo e seu efeito sobre a saúde humana;
- o grau de exposição da população ao resíduo em questão, de acordo com hábitos alimentares, poder aquisitivo, sistemas e tecnologias de produção animal utilizadas;
- modo de uso de medicamentos que possam deixar resíduos, de acordo com as práticas agropecuárias;
- disponibilidade de métodos adequados e confiáveis para pesquisa de resíduos;
- interferência da presença de resíduos nas exportações de produtos de origem animal;

Os métodos analíticos disponíveis, recomendados pelos organismos internacionais, possibilitam a detecção de quantidades mínimas de resíduos de medicamentos em produtos de origem animal, expressos em ppm e até em ppb (BOOTH, 1992).

A Tabela 8 relaciona os testes disponíveis empregados pelo PNCR do Ministério da Agricultura, utilizados para detecção de resíduos de antibióticos em carnes, mel, leite e pescado.

Tabela 8 – Testes empregados para detecção de resíduos de antibióticos em carne, mel, leite e pescado.

Antibiótico	Teste utilizado			
	Carne	Mel	Pescado	Leite
Tetraciclinas	Microbiológico	Imunoenzimático e HPLC	Imunoenzimático e HPLC	HPLC
Neomicina	Microbiológico	-	-	HPLC
Cloranfenicol	Imunoenzimático e HPLC	-	HPLC e CG	Imunoenzimático e HPLC
Sulfonamidas	CCD	Imunoenzimático e HPLC	-	-
Nitrofuranos	HPLC	-	-	-
Eritromicina	-	Imunoenzimático e HPLC	-	HPLC
Ampicilina	-	Imunoenzimático e HPLC	-	HPLC
Sulfametazina	-	CCD	-	Imunoenzimático
Penicilina	-	-	-	Imunoenzimático
Estreptomicina	-	-	-	HPLC
Amoxicilina	-	-	-	HPLC
Ceftiofur	-	-	-	HPLC

Antibiótico	Teste utilizado			
	Carne	Mel	Pescado	Leite
Sulfatiazol	-	-	-	HPLC
Sulfadimetoxina	-	-	-	CCD

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

CCD: Cromatografia de Camada Delgada

CG: Cromatografia Gasosa

Especificamente para leite, também se encontram disponíveis no mercado testes rápidos sob forma de kits, que utilizam metodologias simples e têm baixo custo se comparados com os testes convencionais. São testes qualitativos, ou seja, apenas apontam a presença ou ausência do resíduo sem indicar valores, por isso seus resultados exigem confirmação (BRITO e PORTUGAL, 2003).

A Tabela 9 relaciona os testes rápidos utilizados para detecção de antibióticos em leite.

Tabela 9 - Testes rápidos utilizados para detecção de antibióticos em leite.

Teste	Princípio	Resíduo detectado	Tempo utilizado
SNAP TEST (IDEXX)	Ensaio imunoenzimático	tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina	aproximadamente 30 minutos
DEVOLTEST SP (DSM Foods)	Inibição do crescimento microbiano	β - lactâmicos	aproximadamente 3 horas

Teste	Princípio	Resíduo detectado	Tempo utilizado
Ridascreen FAST (R-Biopharm)	Ensaio imunoenzimático competitivo	sulfametazina	aproximadamente 25 minutos
Charm SL BL/MRL BL (Charm Sciences)	Ensaio imunoenzimático	amoxicilina, ampicilina, penicilina G, ceftiofur e cefapirina	aproximadamente 8 minutos

CAPÍTULO 7 – RISCOS À SAÚDE HUMANA

Reações Adversas

A presença de resíduos de antibióticos em produtos de origem animal tem potencial para ocasionar diferentes reações na saúde humana, dentre elas a ocorrência de episódios de hipersensibilidade, indução de tumores, e modificações na flora bacteriana normal (BRITO e PORTUGAL, 2003).

No leite, a presença de resíduos, principalmente de penicilinas naturais, pode causar alergias em indivíduos sensibilizados, que representam aproximadamente 10% da população. Estas reações incluem desde episódios de asma, transtornos digestivos e crises de urticária, até a possibilidade de choque anafilático (NASCIMENTO *et al.*, 2001).

Resíduos de demais antibióticos encontrados em carnes e ovos podem estar relacionados a reações de hipersensibilidade e, no caso das tetraciclinas, reações de fotossensibilização (BRITO e PORTUGAL, 2003).

Resíduos de Lincomicina podem causar no homem a colite pseudomembranosa, devido à disseminação do *Clostridium difficile* que produz toxinas responsáveis por necrose da mucosa intestinal (BRITO e PORTUGAL, 2003).

O Cloranfenicol, além de causar alterações da flora bacteriana intestinal e diminuição da absorção de vitaminas, pode provocar a aplasia medular, neurite óptica, discrasias sanguíneas caracterizadas por anemia, e síndrome cinzenta do recém-nascido (BRITO e PORTUGAL, 2003).

Resíduos de Novobiocina pode provocar icterícia e anemia hemolítica, além de reações de hipersensibilidade (BRITO e PORTUGAL, 2003). Rifampicina, Estreptomicina e Tetraciclina, se ingeridas por gestantes, têm potencial teratogênico sobre o feto podendo causar ototoxicidade e alterações no desenvolvimento ósseo fetal e do esmalte dentário (NASCIMENTO *et al.*, 2001).

Resistência Bacteriana

O fenômeno da resistência que os microorganismos apresentam a determinadas substâncias foi descoberto no início da era da antibioticoterapia. Os primeiros tratamentos clínicos com uso de antibióticos demonstraram que a resistência poderia ser uma característica natural de determinadas espécies bacterianas, ou que poderia ser adquirida (TAVARES, 2000).

A resistência natural ou intrínseca ocorre entre os microorganismos e os antibióticos por eles produzidos como estratégia, através de mecanismos genéticos, para impedir sua auto-destruição. Trata-se de um caráter hereditário a ser transmitido, determinando a ausência de receptores, ou a ocorrência de estruturas e mecanismos que impeçam a ação do antibiótico. Assim, por exemplo, é evidente que os microorganismos do gênero *Penicillium* sejam naturalmente resistentes à ação da penicilina (TAVARES, 2000).

A resistência adquirida ocorre em microorganismos originariamente sensíveis a determinados antibióticos. Ela pode ser originária de mutação genética no próprio microorganismo por meio de alterações na sequência dos nucleotídeos do código bacteriano, resultando em síntese de proteínas diferentes das originais e capazes de interferir na ação do medicamento, tornando-o ineficiente (EMEA, 1999).

Segundo TAVARES (1990) e SILVA (1994) a resistência adquirida pode ser induzida após o contato com substâncias químicas, usualmente após o uso de antibióticos, pois estes exercem pressão seletiva sobre os microorganismos, ampliando a magnitude e disseminação da resistência. Trata-se, portanto, de promover o surgimento de um novo exemplar de determinada espécie bacteriana, mais adaptado ao meio e virtualmente imbatível por medicamentos tradicionais.

Uma segunda forma de resistência adquirida é a chamada resistência transferível, que pode ocorrer por meio dos mecanismos de transdução, transformação, e conjugação. De um modo geral, todos estes mecanismos envolvem a transferência de material genético de um microorganismo resistente para um sensível por meio de estruturas externas ao código bacteriano, transferindo então a

característica da resistência a um ou vários antibióticos. Esse mecanismo é conhecido como resistência cruzada (TAVARES, 1990).

Segundo SILVA (1994), os mecanismos bioquímicos que produzem a resistência bacteriana incluem: inativação enzimática do antibiótico; alteração no receptor de ligação ao antibiótico; alteração da permeabilidade celular bacteriana ao antibiótico; diminuição de uso do mecanismo sobre o qual o antibiótico atua, e conseqüente desenvolvimento de mecanismos alternativos; aumento na produção da enzima alvo do antibiótico; produção de substância antagonista ao antibiótico.

A importância da questão da resistência bacteriana reside na capacidade de transmissão destes microorganismos resistentes para seres humanos pela ingestão de produtos de origem animal, comprometendo terapias tradicionais com uso de antibióticos devido à perda de sua eficiência. O problema torna-se ainda mais grave nos casos de tratamentos de pacientes em estado crítico, pacientes imunocomprometidos (como os portadores de HIV ou que fazem uso de imunodepressores), pacientes idosos e prematuros (EMEA, 1999).

Em seu estudo sobre microorganismos resistentes aos antibióticos, TAVARES (2000) constatou que atualmente no Brasil, os estafilococos em geral apresentam resistência à Penicilina G, Ampicilina e Amoxicilina em mais de 70% das cepas isoladas, bem como elevado índice de resistência à Meticilina, Oxacilina e Cefalosporinas, e alguns casos de resistência à Vancomicina. Analogamente, os enterococos pesquisados no mesmo estudo apresentaram-se resistentes à Ampicilina e Gentamicina na maior parte das amostras, mas sensíveis à Vancomicina de um modo geral. Os pneumococos estudados apresentaram-se resistentes à Penicilina, Tetraciclina e Sulfonamidas.

De um modo geral, os estudos de TAVARES (2000) revelaram a existência de microorganismos resistentes a antibióticos aos quais eram previamente sensíveis. O percentual de resistência demonstrou-se bastante variável entre as regiões brasileiras e até mesmo numa mesma região. O estudo também revelou que, no decorrer dos últimos anos, os índices de resistência vêm aumentando rapidamente,

incluindo a resistência cruzada, em alguns casos chegando a dobrar em menos de uma década.

Nos estudos de PESSANHA e GONTIJO FILHO (2001) sobre a presença de microorganismos resistentes presentes na microflora de frangos de corte, *Escherichia coli* apresentou-se resistente em 98,6% e multiresistente em 65,7% das amostras enquanto *Enterobacteriaceae* lactose-negativa apresentou índices de 98,1% de resistência e 84,6% de multiresistência. O estudo ainda sugeriu a hipótese de que frangos de corte estariam funcionando como reservatórios de genes de resistência a antibióticos. A Tabela 10 relaciona os antibióticos envolvidos na resistência deste estudo.

Tabela 10 – Índices de resistência apresentados por *Escherichia coli* e *Enterobacteriaceae* lactose-negativa em estudo.

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> lactose-negativa
Cloranfenicol	52%	57%
Cefalotina	51%	67%
Tetraciclina	48%	84%
Ácido nalidíxico	45%	74%
Ampicilina	42%	57%

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> lactose-negativa
Sulfametoxazol+ trimetoprim	28%	55%
Gentamicina	26%	22%

PESSANHA e GONTIJO FILHO (2001).

Estudo semelhante em carcaças de frangos foi realizado por MORAES e MOREIRA (2002), tendo sido constatada resistência alta e múltipla, vinda principalmente de bactérias do gênero *Salmonella* e *Escherichia* em relação a aminoglicosídeos, tetraciclinas, nitrofuranos, sulfonamidas, macrolídios, cloranfenicol, entre outros.

Pesquisas realizadas em amostras de leite por ARAÚJO (1998) e posteriormente por MARTINS e ALBUQUERQUE (1999) demonstraram índices de resistência bastante variáveis. De um modo geral, os dois estudos concordaram nos resultados relacionados a antibióticos do grupo das penicilinas, apontando para altos índices de resistência em diversos microorganismos.

Em outros países, os índices de resistência apresentam-se altos, na maior parte dos casos. É grande a preocupação das autoridades em saúde pública, principalmente em relação à multiresistência apresentada a antibióticos de última geração pelos seguintes microorganismos: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter* e *Escherichia coli* (EMEA, 1999).

Os programas de vigilância formulados pela Organização Mundial de Saúde incluem a realização de testes para acompanhar o desenvolvimento da resistência bacteriana em diversos países. Estes testes determinam a susceptibilidade dos microorganismos de modo quantitativo e qualitativo (EMEA, 1999).

Os métodos quantitativos determinam a concentração de antibiótico, ou seja, a Concentração Mínima Inibitória (MIC) necessária para inibir o crescimento bacteriano, incluindo os testes de Diluição em Agar ou em Caldo. Ambos reportam a concentração de antibiótico na placa ou tubo mais diluído, sem que haja crescimento bacteriano. Os critérios interpretativos, ou pontos críticos, que determinam a MIC são calculados para cada antibiótico baseados em sua farmacocinética. As desvantagens dos métodos de diluição incluem o tempo prolongado para realização do teste, custo alto e a necessidade de boa infraestrutura laboratorial (EMEA, 1999).

Já os métodos qualitativos classificam os microorganismos como susceptíveis, intermediários ou resistentes. O teste utilizado é o de Difusão em Agar. Neste teste, placas de ágar são colocadas em uma suspensão bacteriana. Posteriormente, discos ou tabletes impregnados com concentrações determinadas de antibióticos são colocados sobre o ágar. O antibiótico se difunde para o ágar, inibindo o crescimento bacteriano. O diâmetro da zona de inibição aponta valores da concentração de antibiótico, que devem ser comparados com os valores críticos, classificando o microorganismo como sensível, moderado ou resistente. Este teste é considerado simples e de baixo custo, mas seus resultados devem ser interpretados com cautela, pois muitos fatores podem afetar o tamanho da zona de inibição (EMEA, 1999).

Também podem ser utilizados testes com o método de gradiente de difusão, que possuem tiras impregnadas de antibiótico permitindo uma determinação precisa da MIC. Já o Teste de Susceptibilidade Crítica apresenta-se como uma segunda versão do método de diluição em ágar/caldo (EMEA, 1999).

O uso de técnicas moleculares detecta fragmentos de DNA codificados para resistência. Esta técnica é utilizada para o estudo de isolados de microrganismos, mas ainda não se constitui uma rotina laboratorial (EMEA, 1999).

Análise de Risco

Diante da presença de contaminantes químicos em alimentos de origem animal e seus potenciais impactos sobre a saúde humana, seja de maneira direta ou indireta, a análise de risco constitui-se num instrumento completo para garantir a segurança alimentar. Trata-se de um processo que tem como etapas: Avaliação Gerenciamento, e Comunicação do Risco (EMEA, 1999).

A Avaliação de Risco constitui a primeira etapa do processo. Trata-se de estimar objetivamente a probabilidade de que um perigo previamente identificado venha a promover um resultado não desejado. Neste caso, refere-se a avaliar os potenciais perigos à saúde humana quanto a resíduos de antibióticos advindos do uso na produção animal (EMEA, 1999).

Inicialmente é feita a identificação e caracterização do perigo, ou seja:

- Quanto aos antibióticos: quais os antibióticos usados na produção animal; importância de determinados antibióticos na terapêutica; modo de uso; em quais espécies são utilizados; prazos de retirada; existência de drogas alternativas;
- Quanto aos resíduos: quais os limites de tolerância para resíduos em produtos de origem animal; quais os níveis de contaminação de alimentos; formas de comercialização e consumo dos alimentos envolvidos; quais as possíveis reações adversas devido a resíduos;
- Quanto aos microorganismos: quais microorganismos apresentam resistência; quais os antibióticos envolvidos; potencial patogênico; nível de exposição da população;
- Quanto à saúde humana: potencial de transferência de microorganismos resistentes para seres humanos; efeitos na terapêutica humana; efeitos sobre as taxas de morbidade e mortalidade;

A Avaliação de Risco pode ser quantitativa ou qualitativa, e é constituída por identificação do dano, caracterização do dano, avaliação da exposição ao dano e caracterização do risco. O processo de avaliação deve envolver uma equipe multidisciplinar, e basear-se em dados e pesquisas científicas confiáveis (WHO, 2000e).

A etapa seguinte, de Gerenciamento de Risco, consiste em propor ações baseadas em informações resultantes da etapa anterior de modo a reduzir ou eliminar o perigo identificado. Trata-se neste caso, de intervir em diversos níveis na cadeia de produção. Dentre as propostas, incluem-se (WHO, 1997b):

- Uso prudente de antibióticos, tanto na produção quanto na medicina;
- Redução do uso de antibióticos;
- Utilização de antibiogramas sempre que possível;
- Eliminação do uso de antibióticos na produção animal que possuam similares para uso em humanos, ou notoriamente reconhecidos por apresentarem resistência cruzada;
- Orientação aos produtores sobre boas práticas agropecuárias;
- Exigência de avaliação e autorização prévias de antibióticos para uso em animais produtores de alimentos;
- Fortalecimento das práticas de rastreabilidade;
- Retirada ou suspensão de antibióticos suspeitos;
- Uso de medicamentos alternativos;
- Estabelecimento de uma política quanto ao uso de antibióticos;
- Criação de regulamentação quanto ao uso de antibióticos;
- Controle mais rigoroso sobre a venda de antibióticos;

- Criação de regulamentação quanto aos Limites Máximos de Resíduos em alimentos;
- Criação de programas de vigilância de resíduos;
- Fortalecimento da estrutura laboratorial;
- Monitoramento contínuo da resistência bacteriana;
- Desenvolvimento de parcerias entre as instituições envolvidas na vigilância;
- Fortalecimento da pesquisa sobre o assunto;

A etapa final da análise de risco consiste na Comunicação do Risco. Trata-se de um intercâmbio de informações referentes ao assunto, em diversos níveis, de modo a atingir o maior número de envolvidos e assim, promover o enriquecimento do processo de análise (SPINOSA, 2002).

CAPÍTULO 8 – PROGRAMAS DE VIGILÂNCIA

Com o intuito de garantir a segurança no consumo dos produtos de origem animal, e adequações às regras do comércio internacional de alimentos, foram formulados programas de vigilância relacionados à presença de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos, bem como geração e potencialização de resistência bacteriana (WHO, 2000c).

Desta forma, o Ministério da Agricultura através da Secretaria de Defesa Agropecuária, criou um regulamento definindo critérios e prioridades para realizar o controle destes resíduos em produtos de origem animal destinados ao consumo humano. Segundo este regulamento, o controle de resíduos adota como prioridades (BRASIL, 2003):

- Medicamentos que deixam resíduos;
- Resíduos comprovadamente ou potencialmente: carcinogênicos, teratogênicos, mutagênicos, causadores de distúrbios reprodutivos, causadores de alterações irreversíveis, e causadores de reações adversas;
- Grau de exposição do consumidor;
- Disponibilidade de testes quantitativos eficientes e economicamente viáveis;

O regulamento, denominado Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal (Anexo A), baseia-se nas recomendações do *Codex Alimentarius*, gerenciado pela FAO/WHO e inclui o controle de resíduos de drogas veterinárias e outros contaminantes químicos em carne, leite, mel e pescado (BRASIL, 2003).

O Plano relaciona os Limites Máximos de Resíduos determinados pelo Ministério da Saúde ou adotados do *Codex* para: organoclorados, antibióticos, metais

pesados, anabolizantes, tireostáticos, beta-agonistas e antiparasitários (BRASIL, 2003).

O PNCR determina a colheita de amostras de animais vivos e abatidos, bem como de derivados industrializados ou beneficiados, originários de estabelecimentos providos de Serviço de Inspeção Federal (BRASIL, 2003).

O Programa Nacional de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos Expostos ao Consumo (PAMVet), criado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme Anexos B e C, atua de modo semelhante. O PAMVet tem como objetivo, através da colheita de amostras no comércio, avaliar o grau de exposição da população aos resíduos de medicamentos veterinários, mais especificamente antibióticos e antiparasitários. Além das avaliações em carnes, leite, pescado e mel, o programa acrescenta análises em ovos (BRASIL, 2003).

No âmbito internacional, o Escritório Internacional de Epizootias atua em conjunto com os governos de aproximadamente 50 países na Europa para vigilância de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos (EMEA, 1999).

O programa da WHO implementado para monitorar o uso de antibióticos na alimentação animal, descreve uma série de recomendações para os países envolvidos. Dentre as recomendações incluem-se (WHO, 2001):

- Estabelecimento de programas de monitoramento do uso de antibióticos na produção;
- Exigência de aprovação e de um sistema de controle de agentes antibióticos;
- Coleta de dados sobre as quantidades de antibióticos utilizados, com especificação do princípio ativo de cada um, resultando em relatórios anuais;
- Intercâmbio de dados, entre países, sobre resistência microbiana;

Para vigilância da resistência bacteriana, inúmeras organizações governamentais e não-governamentais, além de federações e associações, trabalham no sentido de detectar novas variedades de microorganismos resistentes

bem como acompanhar o desenvolvimento e disseminação daqueles já identificados. Os programas já implantados têm feito o acompanhamento principalmente de *Enterococcus*, *Staphylococcus* e *Salmonella*. Desse modo, participam na vigilância microbiológica, juntamente com participantes individuais em diversos países, como especialistas e consultores (WHO, 2002f):

- Organização Mundial de Saúde (WHO)
- Organização Panamericana de Saúde (OPAS)
- Escritório Internacional de Epizootias (OIE)
- Food and Agriculture Organization (FAO)
- Food and Drug Administration (FDA)
- Aliança para Uso Prudente de Antimicrobianos
- Comissão Européia
- Associação Médica Veterinária Americana
- Associação Veterinária Britânica
- Organização Mundial do Comércio

O programa da WHO criado em 2000 para vigilância da resistência bacteriana é composto de uma lista de 40 recomendações para a conter a disseminação de microorganismos resistentes e monitorar o desenvolvimento de outros. As recomendações incluem (WHO, 2002g):

- Responsabilidades das autoridades: pré e pós-aprovação de uso de antibióticos; implementação de boas práticas de fabricação de antibióticos; estabelecimento de políticas quanto à distribuição, vendas e marketing dos medicamentos; proibição do uso de antibióticos na produção animal que possuam similares para uso humano;

- Adoção de programas de vigilância: vigilância sobre o uso dos medicamentos; vigilância sobre os microorganismos;
- Uso prudente de antibióticos: orientações quanto ao uso prudente;
- Responsabilização de veterinários e produtores;
- Educação e treinamento;
- Apoio à pesquisa;

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de antibióticos na produção animal com o propósito de promover o crescimento, e suas potenciais implicações para a saúde humana, é uma questão que gera controvérsias. Se por um lado a produtividade é fortemente aumentada, garantindo a oferta de proteína de alto valor para uma população cujo crescimento é incessante, por outro lado a saúde pública se depara com uma interferência à segurança alimentar.

Algumas das alternativas atualmente propostas incluem a substituição dos antibióticos pelos prebióticos, que são compostos pré-fermentados capazes de manter o equilíbrio da flora intestinal e impedir a proliferação de patógenos, melhorando o desempenho produtivo do animal sem produzir resíduos em alimentos destinados ao consumo humano.

Enquanto novas técnicas não são implementadas, a União Europeia seguindo o “Princípio da Precaução” impõe a proibição de uso de antibióticos para seus países-membros, tendo em vista não haver um total conhecimento dos riscos. Estima-se que este banimento será total a partir de 2005.

Isto decorre do fato de nem todos os países possuírem programas de vigilância completos, ou apresentarem programas envolvendo poucos microorganismos. Além disso, a falta de dados e de padronização dos programas existentes aumenta o temor de falhas na vigilância.

Produzir alimentos seguros requer, além de investimento em pesquisa e tecnologia, o uso do bom senso. A experiência de outros países demonstrou, como no caso da Suécia e Dinamarca, por exemplo, que a tentativa de banimento total de antibióticos promotores de crescimento na produção animal pode aumentar os índices de doenças na mesma e, conseqüentemente, aumentar a demanda destes medicamentos para o tratamento veterinário.

A política de uso prudente de antibióticos, especificamente os que não possuem similares para uso humano, na produção animal, e o uso de substâncias alternativas, parece ser a chave de toda a questão. Adicionalmente, a adoção de programas de vigilância de resíduos e de microorganismos resistentes contribui para minimizar os danos à saúde pública.

Deve-se destacar que o uso de antibióticos na produção animal é uma tradição que só pode ser modificada com o investimento em pesquisas sobre novas técnicas e novas substâncias. Mais importante, porém, é a implementação de programas de orientação e conscientização dos produtores quanto aos potenciais danos decorrentes do seu mau uso, tendo em vista que o conhecimento e a educação sempre demonstraram ser ferramentas mais eficazes que a lei.

ANEXO A
MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA
INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 42, DE 20 DE DEZEMBRO DE 1999.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o Art. 83, inciso IV do Regulamento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial nº 574, de 06 de dezembro de 1998, tendo em vista a determinação do art. 6º da Portaria Ministerial nº. 527, de 15 de agosto de 1995 e o disposto no Processo MA 21000.003047/99-08 resolve:

Art. 1º. Alterar o Plano Nacional de 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.

Art. 2º. Levar ao conhecimento público as alterações efetuadas e a programação anual das atividades setoriais do PNCR a serem executadas no ano 2000, em conformidade ao disposto nos Anexos I, II, III, IV e V.

Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 4º Revogar a Instrução Normativa nº 3, de 22 de janeiro de 1999, publicada no Diário Oficial de 17 de fevereiro de 1999.

LUIZ CARLOS DE OLIVEIRA

PLANO NACIONAL DE CONTROLE DE RESÍDUOS EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL

1 - INTRODUÇÃO

No mundo moderno, grande parte da segurança alimentar repousa no controle de remanescentes residuais nos alimentos, em decorrência do uso de pesticidas e drogas veterinárias, ou por acidentes envolvendo contaminantes ambientais. O Brasil, detentor de uma pecuária exuberante e um dos mais importantes parceiros comerciais, necessita desse controle, particularmente nos dias de hoje, onde essa prática é quase uma imposição no contexto do comércio internacional de produtos pecuários in natura e processados.

O bem-estar e a saúde dos seres humanos são direitos universalizados, sendo, portanto, dever de todos os Governos preservar e manter a saúde das pessoas, dos rebanhos, das culturas e dos ecossistemas.

O Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal - PNCR foi instituído pela Portaria Ministerial nº. 51, de 06 de maio de 1986 e adequado pela Portaria Ministerial nº. 527, de 15 de agosto de 1995. A execução de suas atividades está a cargo do Secretário de Defesa Agropecuária, cabendo ao Coordenador Geral

gerenciar o cumprimento das metas estabelecidas na operacionalização do Plano, o qual comporta ainda uma Comissão Técnica com Representantes do Departamento de Defesa Animal - DDA e do Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal - DIPOA e um Comitê Consultivo, constituído por Representantes de Órgãos Governamentais e Privados, reconhecidamente envolvidos no contexto do PNCR.

O PLANO prevê a adoção de Programas Setoriais para Carne - PCRC, Mel - PCRM, Leite - PCRL e Pescado - PCRP, dos quais somente o primeiro está implementado - Portaria SIPA nº 01, de 08 de junho de 1988.

Estes programas requerem acuradas modais tecnológicas, instrumentos de aferição e reagentes químicos/biológicos dentro dos mais exigentes padrões de qualidade, além de pessoal qualificado para a execução de todas as suas etapas. Representam, pois, elevados custos, principalmente, porque deve abrigar toda e qualquer inovação tecnológica, manter e adquirir novos equipamentos, além da necessidade de promover treinamento permanente no campo dos ensaios químicos, biológicos e físico-químicos, usados nas determinações dos mais diferentes tipos de resíduos nos tecidos e materiais de excreto animal. Todos os métodos analíticos devem ser validados, internacionalmente aceitos e sujeitos ao controle de qualidade analítica.

A garantia da inocuidade de grande parcela dos alimentos ofertada ao consumo, quanto à presença de resíduos decorrentes do emprego de drogas veterinárias, agroquímicos e contaminantes ambientais é possibilitada pelo controle de resíduos.

Especificamente, o Plano desenvolve suas atividades visando: (i) conhecer o potencial de exposição da população aos resíduos nocivos à saúde do consumidor, parâmetro orientador para a adoção de políticas nacionais de saúde animal e fiscalização sanitária e (ii) impedir o abate para consumo de animais oriundos de criatórios onde se tenha constatado violação dos LMRs e, sobretudo, o uso de drogas veterinárias proibidas no território nacional.

É importante frisar que nem todas as drogas e compostos químicos dos quais os animais ficam expostos, deixam resíduos perigosos à saúde humana e animal, e mesmo aqueles reconhecidos como potencialmente nocivos, somente permitem tal condição, quando ultrapassam o valor de concentração conhecido como limite de tolerância, limite de segurança ou limite máximo de resíduo (LMR), que o alimento pode conter, sem prejuízo da integridade orgânica de seres humanos e animais.

Estes limites são determinados em centros de comprovada idoneidade científica, a partir de apurados estudos toxicológicos, de curto e médio prazos, realizados por renomados pesquisadores, em animais de laboratórios, microorganismos e genomas celulares. Após a conclusão destes estudos, organizações internacionais envolvidas com a saúde pública analisam os resultados e, posteriormente, recomendam os LMRs dos diferentes compostos aprovados, à consideração dos países membros do *Codex Alimentarius* - Programa das Nações Unidas Sobre Harmonização de Normas Alimentares, gerenciado pela FAO/WHO.

Finalmente, ressaltamos a importância do PNCR para o país, haja vista que o não cumprimento das metas anuais previstas para o controle de resíduos em carne, por

exemplo, acarretará sérios problemas às exportações dos produtos cárneos brasileiros para os principais mercados (USA/UE), e o que é mais significativo, deixaremos nosso consumidor a mercê da nocividade de resíduos contaminantes, tais como as drogas antimicrobianas, antiparasitárias, metais pesados, tireostáticos, beta-agonistas, promotores de crescimento e poluentes ambientais, entre outros, em face de ausência do monitoramento possibilitado pelos programas setoriais do plano.

Resíduo de uma droga veterinária é fração da droga, seus metabólitos, produtos de conversão ou reação e impurezas que permanecem no alimento originário de animais tratados - *Codex Alimentarius* FAO/WHO.

2 - OBJETIVO

Um dos objetivos do PNCR é tornar-se parte integrante do esforço destinado a melhoria da produtividade e da qualidade dos alimentos de origem animal colocados à disposição da população brasileira, e secundariamente, proporcionar à nação, condições de se adequar do ponto de vista sanitário, às regras do comércio internacional de alimentos, preconizadas pela Organização Mundial do Comércio (OMC) e órgãos auxiliares (FAO, OIE e WHO).

Ressaltamos que as metas principais do PNCR caminham no sentido da verificação do uso correto e seguro dos medicamentos veterinários, de acordo com as práticas veterinárias recomendadas e das tecnologias utilizadas nos processos de incrementação da produção e produtividade pecuária. O PLANO comporta, pois, todo um esforço governamental, no sentido de ofertar aos consumidores, alimentos seguros e competitivos.

3 - CONTROLE DE RESÍDUOS

O PNCR tem como função regulamentar básica, o controle e a vigilância. Suas ações estão direcionadas para se conhecer e evitar a violação dos níveis de segurança ou dos LMRs de substâncias autorizadas, bem como a ocorrência de quaisquer níveis de resíduos de compostos químicos de uso proibido no país. Para isto, são colhidas amostras de animais abatidos e vivos, de derivados industrializados e/ou beneficiados, destinados à alimentação humana, provenientes de estabelecimentos sob Inspeção Federal (SIF).

Para uma melhor execução do PNCR, necessário se faz dividi-lo nos Programas:

Setoriais:

3.1. - Subprograma de Monitoramento - tem como objetivo gerar as informações sobre a frequência, níveis e distribuição dos resíduos no país, ao longo do tempo. No controle das violações dos limites máximos de resíduo das drogas de uso permitido, é essencial que a amostragem seja aleatória, em base anual, e feita na cadeia agroalimentar. No controle dos resíduos das drogas de uso proibido, a amostragem também é aleatória, em base anual ou sazonal, de acordo com o tipo de produto animal e resíduo considerado. Os resíduos a serem pesquisados são selecionados com base no potencial de risco e disponibilidade de metodologia analítica adequada

aos objetivos do monitoramento. O número de amostras, o limite máximo de resíduo, a metodologia analítica, as matrizes e drogas a serem analisadas e os laboratórios oficiais e credenciados constarão da programação anual dos programas específicos para Carne, Mel, Leite e Pescado;

3.2 - Subprograma de Investigação - tem como meta investigar e controlar o movimento de produtos potencialmente adulterados. A amostragem é tendenciosa e dirigida, em função de informações obtidas no Subprograma de Monitoramento. Investiga, pois, produtos e propriedades suspeitas de violação dos limites máximos de resíduo ou do emprego de drogas proibidas, por fundadas denúncias, por requerimento do Serviço de Sanidade Animal, das Autoridades de Saúde Pública ou devida a observações durante a inspeção *ante-mortem*. Nos casos em que os objetivos buscam a aplicação de sanções previstas em legislação específica, as amostras são colhidas em duplicata (prova e contraprova). O número de amostras não é possível quantificar, por isso, não consta da programação anual das análises de resíduos;

3.3. - Subprograma Exploratório - é desenvolvido em situações especiais, frente aos mais variados objetivos, tendo em comum o fato dos resultados das análises não serem utilizados para a promoção de ações regulatórias, nem conduzirem ao Subprograma de Investigação. O planejamento e a execução desse tipo de Programa ocorre geralmente por solicitações de outras instituições, com o fim de possibilitar o estudo da ocorrência de resíduos de compostos para os quais ainda não existam limites máximos de resíduos estabelecidos. Assim, serão planejados tantos Subprogramas quantos forem necessários, para gerar informações a respeito da frequência e dos níveis em que os resíduos das substâncias estudadas ocorrem no território nacional ou em regiões previamente selecionadas, conforme a solicitação. A amostragem, nesse caso, pode ser aleatória, como a utilizada no Subprograma de Monitoramento, ou dirigida à obtenção de informações, como por exemplo, os mais elevados índices de resíduos de uma determinada substância. Todos os resultados gerados por esses Subprogramas são tabulados e remetidos à instituição solicitante;

3.4. - Subprograma de Controle de Produtos Importados - além dos subprogramas anteriormente descritos, prevê-se o controle de resíduos em produtos importados, que consiste na colheita de amostras, com o objetivo de verificar se o Programa de Resíduos do país exportador é efetivo e se o produto importado atende os mesmos requisitos estabelecidos para o produto nacional.

4 - PLANO DE AMOSTRAGEM

Potencialmente, poderíamos testar a presença de resíduos de substâncias químicas em um número considerável de amostras. No entanto, mesmo através de métodos analíticos mais simples, seria impossível inspecionar individualmente cada animal ou produto para detectar resíduos, em uma população muito grande. O controle em amostras representativas é, pois, a única maneira de reunir informações seguras sobre a existência ou ausência de resíduos em face de capacidade laboratorial disponível. Em vista da diversidade dos tipos de resíduos e dos alimentos passíveis

de contaminação, é possível mais de um enfoque para estabelecer planos de amostragem. Sem dúvida, na maioria dos planos conhecidos, relativos a resíduos de drogas, são feitas algumas suposições estatísticas básicas, tais como:

4.1 - se os resíduos encontram-se uniformemente distribuídos em toda a população testada, num determinado período de tempo;

4.2 - qual a probabilidade de encontrarmos exatamente X animais ou produtos que superam o LMR em uma amostra aleatória N dentro de uma população n com X animais ou produtos que superem o LMR distribuído hipergeometricamente;

4.3. - se em grandes populações, a distribuição hipergeométrica pode aproximar-se da distribuição binomial.

No princípio estatístico acima referido, baseiam-se os planos de amostragem do PNCR do Brasil e os de vários outros países. Normalmente, os programas de controle estão destinados a garantir, com base em um coeficiente estatístico definido, que a percentagem de violação do LMR em uma população animal ocorra abaixo de um valor determinado. Se encontrarmos X casos positivos, podemos calcular limites de confiança para obtermos a verdadeira percentagem de violações na população estudada. O número de amostras a serem analisadas nos Programas do PNCR, depende da classificação das substâncias a analisar.

A amostragem do PNCR, no que se refere aos Subprogramas de Monitoramento e Exploratório, tem como referência à metodologia recomendada pelo *Codex Alimentarius* para a colheita de amostras, visando a determinação de remanescentes residuais em produtos de origem animal.

Esse modelo é apropriado para o caso, pois as populações de interesse consistem de milhares de indivíduos e/ou unidades. Assim, para que tenhamos 95% de probabilidade de detectar uma violação, se ela ocorrer em 1% da população, basta pesquisarmos o evento em 299 (duzentos e noventa e nove) indivíduos e/ou unidades dessa população, número esse que é arredondado para 300 (trezentos), para fins práticos.

Em espécies ou produtos que tenham menor participação na dieta da população, como os eqüídeos, admite-se que a violação só seja detectada se estiver presente em 5% da população, o que nos leva a pesquisar cada composto em 59 amostras/ano, número esse que é arredondado para 60 (sessenta) para fins práticos.

QUADRO I - LIMITES ESTATÍSTICOS DE CONFIANÇA PARA AMOSTRAGEM

INCIDÊNCIA PERCENTUAL DE LIMITES SUPERIORES ESTABELECIDOS NUMA POPULAÇÃO	Nº MÍNIMO DE AMOSTRAS NECESSÁRIAS PARA DETECTAR UM CASO DE LIMITES SUPERIORES ESTABELECIDOS COM NÍVEL DE CONFIANÇA		
	90%	95%	99%
35	6	7	11
30	7	9	13
25	9	11	17
20	11	14	21
15	15	19	29
10	22	29	44
5	45	59	90
1	230	299	459
0,5	460	598	919
0,1	2.302	2.995	4.603

**QUADRO II - NÚMERO DE AMOSTRAS A SEREM COLHIDAS /PRODUTOS
IMPORTADOS**

VOLUME DA PARTIDA		TAMANHO DA AMOSTRA	
Até	50.000 kg	8	
50.000	500.000 kg	8 + 2 para cada	50. 000 kg

500.000	12.500.000 kg	35 + 2 para cada	500.000 kg
12.500.000	50.000.000 kg	85 + 1 para cada	500.000 kg
	50.000.000 kg	200 + 10 para cada	50.000.000 kg

Obs: Uma amostra significa uma porção de 500 gramas do produto.

5 - LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS (LMRs)

No Brasil, estabelecer limites máximos de resíduos (LMRs) é competência do Ministério da Saúde. No caso de não estarem estabelecidos por aquele Ministério, utiliza-se os internalizados no Mercosul, os recomendados pelo *Codex Alimentarius*, os constantes nas Diretivas da União Européia e os utilizados pelo FDA/USA.

6 - CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DAS DROGAS PARA MONITORAMENTO

De um modo geral, nos programas dos diferentes países, os resíduos são incluídos considerando-se:

6.1 - se uma substância deixa resíduo;

6.2 - a toxicidade do resíduo para a saúde do consumidor;

6.3 - o potencial de exposição da população ao resíduo, referenciado pelos hábitos alimentares e poder aquisitivo das populações, pelos sistemas de criação e de tecnologias utilizadas na produção de carne e alimentos para animais e, pela poluição ambiental;

6.4 - o potencial do mau emprego das drogas que resultam em resíduos, evitado pela utilização de boas práticas agrícolas e pecuárias, especialmente quanto ao uso correto de agrotóxicos e medicamentos veterinários - indicação, dose, via de administração, tempo de carência e descarte das embalagens, entre outras;

6.5 - disponibilidade de metodologias analíticas adequadas, confiáveis, exeqüíveis e compatíveis com os recursos laboratoriais;

6.6 - superveniência de implicações do comércio internacional, participação do país em blocos econômicos e problemas que tragam riscos à saúde pública;

6.7 - os resíduos que possam constituir barreiras às exportações de produtos de origem animal.

De posse de todas estas considerações, se introduz no perfil toxicológico os dados apropriados, em grande parte de animais de laboratório, e se preparam breves sumários sobre o efeito tóxico. Desse modo, chega-se a uma conclusão geral no que se refere ao perigo potencial apresentado pelo composto em avaliação, o qual poderá ser incluído ou não, numa das cinco categorias de perigo, desde que cumpra com um dos seguintes critérios: (i) se tem um período de abstenção de zero dias, (ii) se é degradado rapidamente a produtos não tóxicos, (iii) se não é absorvido e quando absorvido, se é excretado rapidamente e (iv) se tem especificidade e se seus metabólitos não são fisicamente estáveis no meio ambiente, por exemplo, os organofosforados.

O segundo elemento do sistema de avaliação, que tem três níveis, inclui a classificação dos compostos segundo seu perigo potencial. Neste contexto, o perigo se refere estritamente a toxicidade inerente de um composto e não aborda a probabilidade da exposição humana aos resíduos de uma determinada substância. Na avaliação do perigo potencial para a saúde humana, em relação aos resíduos de um produto químico qualquer, devemos nos concentrar, principalmente, nos resíduos que produzem efeitos tóxicos potencialmente mortais, irreversíveis ou gravemente debilitantes.

É necessário dispensar especial atenção aos efeitos crônicos, tais como, se os resíduos são mutágenos, carcinógenos, tóxicos para a reprodução ou teratógenos, uma vez que não é provável, que a quantidade necessária de um composto para produzir efeitos agudamente tóxicos esteja presente no alimento.

Ao avaliar-se o potencial geral de perigo de um composto, deve-se considerar também outros efeitos tóxicos, como a toxicidade específica sobre parte dos órgãos, a imunotoxicidade e a hemotoxicidade.

O terceiro elemento do sistema de três níveis para avaliação de compostos é a classificação do tipo de exposição. Sua finalidade é avaliar os fatores que influirão significativamente na probabilidade da exposição humana aos resíduos químicos de pesticidas, drogas veterinárias ou outros contaminantes podem ser encontrados nos animais de produção tecnificada, em concentrações tais que possam afetar a saúde.

As concentrações da maioria dos resíduos químicos, com possibilidade de serem detectadas nos produtos de origem animal, são suficientemente baixos para que, com raras exceções, provoquem efeitos nocivos durante uma única exposição, ou mesmo se estas forem pouco freqüentes. Exceção aos indivíduos sensibilizados a compostos específicos, como a penicilina, o cloranfenicol e as sulfonamidas, a um grau tal, que até uma pequena exposição em baixíssimas concentrações desses resíduos poderia determinar uma reação hiperalérgica, variável, desde uma leve erupção até efeitos mais graves e potencialmente mortais.

Com base em todos estes critérios de avaliação, podemos dizer que a seleção das drogas objeto do PNCR, está baseada na observação dos seguintes itens:

1º) droga com uma probabilidade alta de exposição para os seres humanos. Representa, pois um perigo grave para a saúde.

2º) droga com uma probabilidade moderada de exposição para os seres humanos. É um perigo moderado para a saúde;

3º) droga com uma probabilidade baixa de exposição para os seres humanos. Compreende um baixo perigo para a saúde;

4º) droga com probabilidade mínima de exposição para os seres humanos. Revela um perigo mínimo para a saúde;

5º) droga com informação insuficiente para estimar a probabilidade de exposição. Significa a designação de compostos para os quais não há informação suficiente que permita utilizar uma avaliação toxicológica ou farmacológica adequada.

Uma droga incluída inicialmente no PNCR deve deixar resíduo detectável nos produtos, ter LMR ou nível de ação estabelecidos ou outro limite regulamentar. Deve estar classificado no sistema de avaliação de risco e os laboratórios da rede oficial e credenciado devem dispor de metodologias analíticas apropriadas e confiáveis para identificar e confirmar o resíduo. Compostos podem também ser eliminados do PNCR através de um sistema de rotação, porém não significando que estejam definitivamente aliçados do processo.

7 - METODOLOGIA ANALÍTICA

Os métodos analíticos utilizados no PNCR são adotados em função da disponibilidade de métodos validados, principalmente, aqueles recomendados pelo Comitê do Codex Sobre Resíduos de Drogas Veterinárias nos Alimentos (CCRVDF).

Como medida inicial, o Programa deve incluir métodos de triagem, os quais não deverão exigir investimentos em instrumentos laboratoriais complexos, nem em reagentes ou na capacitação de pessoal a elevados custos. Devem ser eficazes e economicamente viáveis. Os métodos de triagem ou seleção podem definir-se brevemente como métodos de análises qualitativos ou semiquantitativos que detectam a presença numa espécie ou matriz de interesse, de um remanescente residual de uma substância em concentração igual ou inferior ao LMR. Um resultado suspeito indica que pode ter sido superado o LMR e deverá ser analisada novamente através de métodos confirmatórios, fornecendo fundamento para ação regulatória.

Além da consideração desta recomendação, como princípio básico para a escolha dos métodos de eleição do PNCR, é importante ressaltar que toda e qualquer metodologia analítica deve ser avaliada, seguindo os critérios relativos à especificidade, exatidão, precisão, limite de detecção, limite de quantificação, praticabilidade e aplicabilidade em condições normais de práticas laboratoriais.

8 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE LABORATORIAL

O Programa da Garantia da Qualidade Laboratorial, que compreende um sistema de atividades, está direcionado a assegurar a qualidade analítica necessária, bem como manter a credibilidade do analista e do laboratório.

9 - CONSIDERAÇÕES SOBRE AS DROGAS OBJETO DO PNCR

100 – Organoclorados: Aldrin; BHC/Hexaclorociclohexano; Clordane; Dieldrin; DDT/Metabólicos; Endrin; Heptaclor/Heptaclor Epóxido; Lindane/Gama BHC; Metoxiclor; PCBs/ Policlorados Bifenílicos; HCB/Hexaclorobenzeno; Mirex/Dodecaclor

Grande parte dos hidrocarbonetos clorados listados acima são parasitocidas cujo uso está proibido na lavoura e pecuária desde 1971, mas que devido a sua grande capacidade de persistência no ambiente, continuam a apresentar resíduos nos produtos de origem animal. A maioria desses compostos é comprovadamente carcinogênica quando testados em animais de laboratório. Essencialmente todos os organoclorados são lipofílicos com a propriedade de bioacumular-se na cadeia alimentar, permanecendo estocados na gordura. Poucos são aqueles autorizados para usos específicos e limitados (clordane/controle de cupins), que podem, porém, produzir resíduos nos animais, caso a prescrição de uso não seja rigorosamente observada. A indústria pesqueira, inclusive na aquicultura em desenvolvimento no Brasil, exige estratégia de luta de uso indiscriminado destes pesticidas, considerando os efeitos danosos que podem proporcionar ao fitoplâncton/zooplâncton e os distúrbios metabólicos que acarretam como consequência na cadeia alimentar.

Os PCBs são compostos químicos com propriedades térmicas e dielétricas, que os tornam bastantes úteis em transformadores, capacitores, óleos lubrificantes, e outros. Por outro lado, são conhecidos como extremamente tóxicos, em face de que provocam disfunções reprodutivas, hepatomas e adenoma epifisário em animais de testes, além de serem responsáveis, comprovadamente, pela produção de cloracne no ser humano.

200 – Antibióticos: Penicilina; Estreptomicina; Cloranfenicol; Tetraciclina; Eritromicina; Neomicina; Oxitetraclina; Clorotetraciclina; Amoxicilina; Ampicilina; Ceftiofur;

Os antibióticos são substâncias químicas produzidas pelo metabolismo de determinadas cepas bacterianas, fungos e actinomicetos. Podem, em soluções diluídas, impedir temporariamente ou definitivamente as funções vitais de outras bactérias, determinando os conhecidos efeitos bacteriostáticos e/ou bactericida. O uso seguro e correto dessas drogas para o tratamento e prevenção de doenças e no incremento e eficiência da ração animal, está amplamente difundido na pecuária.

Estas drogas detêm amplo espectro de variação em relação a sua toxicidade, níveis seguros de resíduos e intervalos de segurança bem definidos, particularmente, antes do abate. Os efeitos tóxicos nos seres humanos incluem, por exemplo, problemas

auditivos (estreptomicina). Além disso, é de conhecimento público que o uso indiscriminado dessas substâncias promove o desenvolvimento de microorganismos resistentes, dificultando a ação da antibioticoterapia. O cloranfenicol é um antibiótico altamente eficaz no tratamento de uma gama considerável de doenças. Apesar disso, é uma droga extremamente tóxica, fato que a tem relacionado com o surgimento da anemia aplástica em indivíduos hipersensíveis. O Ministério da Agricultura proibiu seu uso na exploração pecuária.

Na piscicultura os antibióticos mais recomendados são a tetraciclina, a eritromicina e a oxitetraciclina, sendo esta última ministrada na ração para tratamento de furunculose e da eritrodermatite da carpa. Em camarões, como medida profilática contra o agente da necrose hepatopancreática, bem como nas doenças determinadas por bactérias piscicrófilas na septicemia hemorrágica por *Pseudomonas edwardsiella* e *Aeromonas*.

400 – Metais pesados: Arsênio; Mercúrio; Chumbo; Cádmio.

A presença de metais pesados nos tecidos e produtos de origem animal pode resultar tanto da ocorrência natural desses elementos no solo, quanto dos processos de contaminação industrial. Visando um controle do nível de contaminantes metálicos nos produtos industrializados, a Inspeção Federal nos estabelecimentos de conservas, colhem e remetem amostras aos laboratórios oficiais, para o monitoramento destes resíduos. Estas substâncias possuem um grau de toxicidade bastante diversificado. A análise destes resíduos no âmbito do PNCR, além dos objetivos já citados, tem como propósito obter informações sobre os níveis médios regionais, dados estes que nos permitirão localizar áreas de poluição ambiental. Na família destes elementos, temos compostos bastante ativos, como os arsenicais orgânicos, muito usados em avicultura (ração medicada) e na suinocultura (controle de enterites bacterianas), apesar da tendência de serem plenamente substituídos por outros compostos reconhecidamente mais eficientes. Os resíduos de arsênio podem ocorrer também devido à exposição de animais à contaminação ambiental. Em face de correlação entre a exposição ao arsênio, e a ocorrência do câncer de pele, do pulmão e do fígado, é que se faz o acompanhamento dos níveis de seus resíduos nas espécies animais e seus produtos no país, pelos Serviços de Defesa e Inspeção Federal. No pescado o mercúrio e seus compostos foram considerados de maior interesse. Pesquisas revelaram que, os peixes provavelmente contribuem com os maiores teores de mercúrio para a dieta humana, variando as concentrações entre espécies, e mesmo entre indivíduos da mesma população. No Brasil, metais pesados de um modo geral e particularmente o mercúrio proveniente de processos industriais e do garimpo, vêm preocupando autoridades e pesquisadores, considerando que, o metil-mercúrio formado a partir do mercúrio inorgânico é transportado para os tecidos dos peixes pelo sistema respiratório e pode alcançar níveis que precisam ser mais bem pesquisados.

500 – Promotores de Crescimento Anabólicos: Dietilestilbestrol; Zeranól; Trembolona; Hexestrol; Dienestrol.

Os resultados advindos do emprego seguro e correto dos anabolizantes pecuários, têm demonstrado que estes compostos representam um instrumento tecnológico de inegável valor. Sua eficiência nos processos de engorda e crescimento há muito tempo vem sendo confirmada pelas pesquisas e trabalhos experimentais de campo executadas em todo o mundo, conforme informações disponíveis. No Brasil, o uso das drogas anabólicas endógenas (estradiol, testosterona e progesterona) e exógenas (zeranol, trembolona) é bastante restrito. Desse modo, apenas podem ser usados para fins terapêuticos, sincronização do cio e preparação de animais doadores, e receptores de embriões. Não estão autorizados para a engorda de animais de abate. Quanto às substâncias do grupamento químico dos estilbenos, reconhecidamente drogas com elevado potencial de danos à saúde humana, estão proibidos no país desde 1961. Os anabolizantes como promotores de crescimento animal são drogas prioritárias na relação dos resíduos pesquisados pelo PNCR, não só devido à proibição e uso clandestino, mas também porque o Brasil importa carne de parceiros comerciais (Argentina, Estados Unidos, Austrália, entre outros), onde a pecuária de corte confinada utiliza em larga escala, drogas anabólicas, aprovadas pela Comissão do *Codex Alimentarius* FAO/WHO.

600 – Tireostáticos: Tiouracil; Metiltiouracil; Propiltiouracil; Tapazol.

Os tireostáticos compreendem um grupo de compostos cuja atividade principal está voltada às ações inibidoras da função tiroideana. Utilizados na promoção do crescimento animais (bovinos, ovinos e suínos) estão, na atualidade, praticamente banidos do cenário pecuário. As formulações mais empregadas eram aquelas à base dos radicais metil e propil, sendo a primeira, a menos tóxica e a mais eficiente. Tornaram-se obsoletos com o avanço tecnológico da indústria farmacêutica veterinária e pelo fato de serem extremamente tóxicos, visto que a overdose inibe o metabolismo dos ácidos nucleicos pela supressão direta de um ou mais sistemas enzimáticos específicos da atividade da tireóide. Promovem ainda regressão do crescimento e conduzem a severos estados de hipotireoidismo.

800 – Sulfonamidas: Sulfadimetoxina; Sulfametazina; Sulfatiazol ;Sulfaquinoxalina.

Existem citações relacionando a utilização das sulfonamidas na espécie humana como responsáveis pelo desenvolvimento de reações alérgicas em indivíduos sensíveis. Por outro lado, até que se prove o contrário, não há qualquer evidência científica demonstrando que essa associação seja decorrente da presença de resíduos de sulfonamidas nos alimentos. As sulfonamidas são agentes tireotóxicos. São drogas detentoras de atividade bacteriostática, utilizadas em todas as espécies animais, com a finalidade de curar ou prevenir doenças, ou ainda, via ação sinérgica com outras drogas, manter o ganho de peso do animal, mesmo quando debilitados. São drogas administradas pelas mais diferentes vias, inclusive, pela adição na ração e na água de bebida de suínos e aves.

A sulfametazina é administrada na ração de peixe para combater a doença da coluna, da boca vermelha e as septicemias provocadas por *Pseudomonas* e *Aeromonas*.

900 – Outras drogas: Abamectina; Doramectina; Ivermectina; Nitrofurazona; Furazolidona; Nicarbazina.

A ivermectina tem larga aplicação no controle da endo e ectoparasitose animal, a nicarbazina é um excelente coccidiostático. A furazolidona prestou durante 40 anos, grande benefício à avicultura e à suinocultura mundial, particularmente, nas atividades técnicas. Deve-se muito a esse nitrofurano o controle da salmonelose, colibacilose e coccidiose. Atualmente, em face de novas avaliações toxicológicas e, sobretudo, pelo surgimento de substitutivos mais eficientes e menos tóxicos, esse composto tende a sair do comércio de insumos pecuários medicamentosos. A Portaria Ministerial 448/98 proibiu o uso de Cloranfenicol, Furazolidona e Nitrofurazona para animais produtores de alimentos. A furazolidona é um nitrofurano altamente tóxico e vem sendo substituída na linha humana, mas a sua utilização na ração para o pescado visa combater a doença pseudo-renal.

900 – Beta agonistas: Clembuterol; Salbutamol.

Para um melhor entendimento sobre o mecanismo de ação dos beta-agonistas, é necessário algum comentário pertinente a função dos agentes agonistas e antagonistas. Desse modo, entende-se como agonistas as drogas que possuem atividade por um tipo particular de receptor, e a capacidade de determinar alteração no mesmo - efeito observável, isto é, uma atividade intrínseca ou eficaz, que representa uma medida de eficiência, na qual o complexo droga - receptor é capaz de evocar uma resposta farmacológica. Antagonistas são drogas que interagem com o receptor ou outro componente do mecanismo efetor, inibindo a ação de um agonista, mas que não possuem atividade farmacológica intrínseca. Algumas classes de drogas são antagonistas competitivas, visto que ao serem ministradas em dosagens apropriadas, são capazes de reverterem ou bloquearem ações agonistas. Esse tipo de antagonismo, como implícito no próprio nome, baseia-se na competição entre o antagonismo e o agonismo, pelos receptores para os quais ambos têm afinidade. Como exemplo de agentes terapêuticos que atuam por antagonismo competitivo, podemos citar a atropina, o propanolol e clembuterol. O clembuterol é uma droga utilizada no tratamento de doenças brônquicas obstrutivas crônicas. Auxilia no combate de infecções pulmonares e doenças respiratórias caracterizadas por espasmos brônquicos em cavalos de corrida e na prevenção das contrações uterinas prematuras de vacas em gestação. Tem sido usado ilegalmente na pecuária para aumentar a massa muscular de animais de abate, o que absolutamente não é permitido.

ANEXO B

Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Programa Nacional de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em
Alimentos Expostos ao Consumo - PAMVet
Gerência-Geral de Alimentos - GGALI
Gerência de Ações de Ciência e Tecnologia de Alimentos – GACTA
Brasília, Novembro de 2003.

Introdução

Os possíveis riscos à saúde humana, decorrentes do emprego de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos podem estar associados aos resíduos dos mesmos em níveis acima dos limites máximos recomendados (LMRs). Isto pode ocorrer quando o emprego do produto não observa as Boas Práticas de Uso de Medicamentos Veterinários, em especial as especificações de uso. O conhecimento da dimensão da exposição da população a esses compostos é de fundamental importância para nortear as ações de controle visando a proteção do consumidor. O Programa prevê o controle de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal expostos ao consumo, cuja implementação será de forma escalonada no território nacional, contemplando ações de colheita de amostras no comércio e análise de resíduos em laboratórios. Em função dos resultados encontrados, será desencadeada uma estratégia de controle voltada à correção do problema, podendo a mesma ser seguida de uma ação fiscal em conformidade com a legislação vigente.

Alcance

1. Objetivo:

O presente Programa visa avaliar o potencial de exposição do consumidor a resíduos de medicamentos veterinários pela ingestão de alimentos de origem animal adquiridos no comércio.

2. Âmbito de aplicação:

As disposições deste Programa aplicam-se aos resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal, disponíveis no comércio, constantes da presente proposta.

Definições:

Para efeito do presente Programa, define-se como:

a) Medicamento veterinário: toda e qualquer substância que se aplica ou se administra a qualquer animal destinado à produção de alimentos, como os que produzem carne ou leite, as aves de granja, peixes ou abelhas, tanto com fins terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico, ou para modificar as funções fisiológicas, de comportamento ou como promotor de crescimento.

- b) Boas Práticas de Uso de Medicamentos Veterinários: é o uso oficialmente recomendado ou autorizado, incluindo os períodos de suspensão do tratamento, aprovados por autoridades nacionais, de medicamentos veterinários administrados em condições práticas.
- c) Resíduos de medicamentos veterinários: incluem os compostos de origem e ou seus metabólitos presentes em qualquer alimento de origem animal, assim como os resíduos de impurezas relacionadas com o medicamento veterinário correspondente.
- d) Limite máximo de resíduo (LMR): concentração máxima (expressa em mg/kg, mg/kg, mg/L ou mg/L) que se permita legalmente ou que se reconheça como admissível em um alimento.
- e) Ingestão diária admissível (IDA): é a quantidade de uma substância que pode ser ingerida diariamente, durante toda a vida, sem oferecer risco apreciável para a saúde humana. Expressa-se em miligramas ou microgramas do produto por quilograma de peso corpóreo por dia.

Descrição

- a) Alimentos a serem avaliados:

Na seleção dos alimentos, levou-se em conta critérios de consumo alimentar, sendo priorizados: leite bovino; carne de frango; carne bovina; carne suína; pescado; ovo de galinha; mel de abelha.

- b) Critérios adotados na seleção dos medicamentos veterinários que serão investigados no Programa:

- que deixam resíduos nos alimentos;
- cuja presença de resíduos no alimento ofereçam um risco potencial à saúde humana;
- utilizados na medicina veterinária, que impliquem num alto potencial de exposição do consumidor;
- que haja disponibilidade de metodologia analítica confiável, sensível, prática e de custo acessível para programas de controle.

- c) Procedimentos de amostragem

A amostragem aleatória deve ter uma confiabilidade estatisticamente especificada. Esta confiabilidade é expressa com um nível de confiança e uma taxa de frequência. Para implantação deste programa de monitoramento, fica estabelecido trabalhar com, no mínimo, o nível de confiança de 95% e com frequência estimada de 1% de casos de níveis superiores aos limites estabelecidos. Isto significa processar 299 amostras. Considerando a incidência de resultados com níveis superiores aos LMRs estabelecidos ou resultados positivos para substâncias proibidas, o plano anual de amostragem será reavaliado .

- d) Cronograma de implantação

É meta do Programa iniciar com a avaliação do leite bovino, incluindo outros alimentos.

ANEXO C**Resolução - RDC nº 253, de 16 de setembro de 2003.****D.O.U de 18/09/2003**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o Art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, publicado no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 11 de setembro de 2003,

Considerando a necessidade de avaliar continuamente os níveis de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos, com vistas à segurança alimentar, evitando possíveis danos à saúde da população;

Considerando a necessidade de se rastrear possíveis problemas nesta área e subsidiar ações de fiscalização;

Considerando a necessidade de desenvolver metodologias analíticas validadas por laboratórios da Rede Brasileira da Saúde;

Considerando a necessidade de verificar se os níveis de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos estão excedendo os Limites Máximos de Resíduos autorizados pela legislação em vigor;

Considerando a necessidade de dados para subsidiar a regulamentação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos;

Considerando a necessidade de uniformizar procedimentos de monitoramento e controle de resíduos tóxicos em alimentos, especialmente em relação ao Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos - PARA;

Considerando que a regulamentação, controle e fiscalização de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos é atribuição da ANVISA;

Considerando que as ações de Monitoramento de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos vêm sendo acompanhadas e desenvolvidas desde 2002;

Adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Criar o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal - PAMVet.

Art. 2º Constituir as Coordenações Geral, Técnica e de Amostragem, com a finalidade de implantar, acompanhar e avaliar o PAMVet.

Art. 3º A Coordenação Geral do PAMVet é de caráter permanente e será exercida pelo Diretor responsável pela área de Alimentos da ANVISA ou por sua indicação.

Art. 4º A Coordenação Técnica será exercida por um representante do Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ).

Art. 5º A Coordenação de Amostragem será exercida por um representante das Vigilâncias Sanitárias Estaduais (VISA) integrantes do PAMVet.

Art. 6º As ações do PAMVet serão desenvolvidas pelos Estados e Laboratórios que o integrem e serão financiadas pela ANVISA.

Art. 7º As diretrizes, os objetivos, metas e procedimentos do PAMVet serão definidos pelas Coordenações Geral, Técnica e de Amostragem, representantes dos estados e laboratórios envolvidos.

Art. 8º As atividades técnico-administrativas do PAMVet serão incorporadas ao Manual de Procedimentos que tem a finalidade de ajudar as VISAs e os Laboratórios a participarem efetivamente dos trabalhos do Programa;

Art. 9º As Vigilâncias Estaduais e Laboratórios do PAMVet serão incorporados através de Resolução da ANVISA.

Art. 10 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO D

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO

PORTARIA Nº 448, DE 10 DE SETEMBRO DE 1998.

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO, no uso das atribuições que lhe confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, e tendo em vista o disposto no art.11, do Decreto-lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, no art. 2º do Decreto nº 1662, de 6 de outubro de 1995 e no Processo MA-21000.004136/95-11, e

Considerando que a presença de resíduos de cloranfenicol, de furazolidona e de nitrofurazona na carne, leite, e ovos, oriundos de animais tratados, podem constituir risco à saúde pública.

Considerando que as informações disponibilizadas pelo Comitê de Especialistas em Resíduos de Aditivos, Contaminantes e Drogas Veterinárias do *Codex Alimentarius* FAO/WHO não possibilitam a finalização dos estudos toxicológicos e o estabelecimento dos limites máximos de resíduos para os compostos supracitados.

Considerando que o arsenal farmacêutico veterinário dispõe de drogas eficazes e seguras, capazes de substituírem as substâncias em apreço resolve:

Art. 1º. Proibir a fabricação, a importação, a comercialização e o emprego de preparações farmacêuticas de uso veterinário, de rações e de aditivos alimentares contendo cloranfenicol, furazolidona e nitrofurazona, em animais cujos produtos sejam destinados à alimentação humana.

§ 1º. Ficam isentas desta proibição as formulações de uso veterinário, tratadas neste artigo, desde que autorizadas tão somente em benefício de animais de companhia, peixes ornamentais e de todas as demais espécies cujos produtos não se destinem ao consumo humano.

§ 2º. A importação dos farmoquímicos cloranfenicol, furazolidona e nitrofurazona destinados ao uso veterinário, fica condicionada a autorização prévia do Departamento de Defesa Animal - DDA, da secretaria de Defesa Agropecuária - SDA.

Art. 2º Os registros e/ou licenças concedidas aos insumos pecuários anteriormente referidos ficam automaticamente cancelados a partir da publicação desta Portaria.

Parágrafo único. Os produtos até então autorizados devem ser retirados do comércio no prazo de até 29 de janeiro de 1999.

Art. 3º. As formulações inerentes aos produtos tratados no artigo 1º, autorizadas anteriormente à vigência desta Portaria, poderão ser modificadas por princípios ativos farmacologicamente similares às drogas proibidas, obedecendo ao disposto na Portaria Ministerial nº 193, de 12 de maio de 1998.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, ficando revogada a Portaria nº 89, de 24 de março de 1998.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, W.P; Fagotipagem de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a antibióticos, isoladas de leite. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.** [online]. 1998, vol. 35, nº 4, p. 00-00. Disponível na World Wide Web em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci-arttextepid=S1413-95961998000400003&lng=pt&rm=isso>. ISSN 1413-9596. Acesso em 02 dezembro 2003.
- BLOOD, D.C; RADOSTITS, O. M; **Clínica Veterinária** 7ª edição, Ed. Guanabara koogan, Rio de Janeiro, 1991.
- BOOTH, N.H; MCDONALD, L. E; **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária** 6ª edição, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1992.
- BRASIL a. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Resolução nº 17. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, 30 de abril de 1999. Estabelece Diretrizes Básicas para Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos.
- BRASIL b. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - Instrução Normativa nº 27 de 30 de abril de 2003. **Diário Oficial [da] União**, seção 1, p. 213, Brasília, 22 de dezembro de 1999. Estabelece o Regulamento Técnico Mercosul sobre critérios para definição de prioridades junto aos programas de controle de resíduos de drogas veterinárias em produtos de origem animal destinados ao consumo humano.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – **Programa Nacional de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos Expostos ao Consumo**. Novembro, 2003. Disponível na World Wide Web em: www.anvisa.gov.br Acesso em 28 dezembro 2003.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – **Portaria 448 de 10 de setembro de 1998**. Proíbe a fabricação, a importação, a comercialização e o emprego de preparações farmacêuticas de uso veterinário, de rações e de aditivos alimentares contendo cloranfenicol, furazolidona e nitrofurazona, em animais cujos produtos sejam destinados à alimentação humana.
- BOELTER, R. Resíduos de Antibióticos nos Alimentos de Origem Animal. in **Farmacologia Veterinária - Temas Escolhidos** MAGALHÃES, H.M. (org) Ed. Agropecuária LTDA, Guaíba, Rio Grande do Sul, 1998.

- BRITO, J.R.F; PORTUGAL, J.A.B; Diagnóstico da qualidade do leite, impacto para a indústria e a questão dos resíduos de antibióticos. **Embrapa Gado de Leite**, EPAMIG, Juiz de Fora, 2003.
- CODEX ALIMENTARIUS. Codex Maximum Residue Limits for Veterinary drugs in foods. **Alinorm 03/31A**, julho, 1997. Disponível na World Wide Web em: <http://apps.fao.org/CodexSystem/vetdrugs/vetd-ref/vetd-e.htm>. Acesso em 25 novembro 2003.
- DEWDNEY, J.M.; MAES, L.; RAYNAUD, J.P.; BLANC, F; SCHEID, J.P; JACKSON, T; LENS, S; VERSCHUEREN, C. Risk assessment of antibiotic residues of β -lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potencial. **Food and Chemical Toxicology**, vol. 29, issue 7, 1991, p. 477-483. Disponível na World Wide Web em: <http://www.sciencedirect.com> Acesso em 2 dezembro 2003.
- EMEA. Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines – report and qualitative risk assessment by the Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, United Kingdom, 1999. Disponível na World Wide Web em: <http://www.eudra.org/emea.html> Acesso em 5 dezembro 2003.
- FERNANDEZ, A. T; SILVA, T.J.P; FRANCO, R.M; BARCELLOS, V.C; FERNANDES, M. F.B; Detecção e quantificação de resíduos de antibióticos em fígado, músculo e rim de vacas abatidas no estado do Rio de Janeiro. **Revista Higiene Alimentar**, vol. 16, nº 99, agosto 2002.
- HUGHES, P; HERITAGE, J; Antibiotic growth promoters in food animals. School of Biochemistry and Molecular Biology, University of Leeds, United kingdom, set. 2002. Disponível na World Wide Web em: http://www.fao.org/docrep/article/agrippa/555_em.htm Acesso em 10 dezembro 2003.
- MARTINS, S.C.S; ALBUQUERQUE, L.M.B; Qualidade do leite pasteurizado tipo C comercializado no município de Fortaleza- Bactérias multiresistentes a antibióticos. **Revista Higiene Alimentar**, vol. 13, nº 59, jan/fev, 1999.
- MORAES, C. A; MOREIRA, M.A.S; Resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas isoladas de carcaças de frango. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, fev. 2002, vol.54, nº 1, p. 1-7. Disponível na World Wide Web em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci-arttextepid=S0102-09352002000100001e&ing=pt&nr=isso.ISSN_0102-0935. Acesso em 02 dezembro 2003.
- NASCIMENTO, G.G.F; MAESTRO,V; CAMPOS, M.S.P; Ocorrência de resíduos de antibióticos no leite comercializado em Piracicaba/SP. **Revista de Nutrição**

[online]. maio/ago. 2001, vol. 14, n° 2, p. 119-124. Disponível na World Wide Web em: <http://www.scielo.Br/scielo.php?script=sci-arttextepid=S1415-52732001000200005eIng=ptenrm=isso> ISSN 1415-5273 Acesso em 02 dezembro 2003.

PADILHA, T. Resistência antimicrobiana x produção animal: uma discussão internacional. **Artigos Embrapa**, jun.2000. Disponível na World Wide Web em: <<http://www.embrapa.gov.br>> . Acesso em 10 dezembro 2003.

PEDERSEN, K. B; EDQVIST, L. E; Antimicrobials as growth promoters: resistance to common sense. Late lessons from early warnings: the precautionary principle. Disponível na World Wide Web em: <http://reports.eea.eu.int/environmental-issue-report-2001-22/en/issue-22-09.pdf> Acesso em 20 dezembro 2003.

PESSANHA, R. P; GONTIJO FILHO, P. P; Uso de antimicrobianos promotores de crescimento e resistência em isolados de *Escherichia coli* e de *Enterobacteriaceae* lactose-negativa da microflora fecal de frangos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** [online]. fev. 2001, vol.53, n° 1, p. 111-115. Disponível na World Wide Web em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci-arttextepid=S0102-09352001000100018eIng=ptenrm=isso>. ISSN 0102-0935. Acesso em 02 dezembro 2003.

RATCLIFF, J; U.E. exige fim do uso de antibióticos promotores de crescimento até 2005. **Revista Agropecuária Catarinense**, jul.2003, vol. 16, n° 2. Disponível na World Wide Web em: <http://www.epagri.rct-sc.br/rac/agribusiness>. Acesso em 19 janeiro 2004.

SPINOSA, H.S; GÓRNIK, S.L; BERNARDI, M.M; **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária** Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1996.

SPINOSA, H.S; GÓRNIK, S.L; BERNARDI, M.M; **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária** Ed. Guanabara Koogan, 3ª edição, Rio de Janeiro, 2002.

TAVARES, W; **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos** Ed Atheneu, 1990.

TAVARES, W; Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, mai/jun. 2000 vol. 33, n° 3. Disponível na World Wide Web em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci-arttextepid=S0037=86822000000300008eIng=ptenrm=isso>>. ISSN 0037-8682. Acesso em 10 dezembro 2003.

SILVA, P; **Farmacologia** Ed.Guanabara Koogan, 4ª edição, Rio de Janeiro, 1994.

WEGENER, H. C; AARESTRUP, F. M; JENSEN, L. B; HAMMERUM, A M; BAGER, F. Use of Antimicrobial Growth Promoters in Food Animals and *Enterococcus faecium* Resistance to Therapeutic Antimicrobial Drugs in Europe. Danish Veterinary Laboratory, Copenhagen, Denmark, 1998. Disponível na World Wide Web em: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no3/wegener.htm> Acesso em 14 janeiro 2004.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION a. Antibiotic use in food-producing animals must be curtailed to prevent increased resistance in humans. **WHO Press Releases**, n° 73, out. 1997. Disponível na World Wide Web: <http://www.who.int/inf-pr-1997/en/pr1997-73.html>. Acesso em 12 dezembro 2003.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION b. The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. **Report of a WHO meeting**, Germany, out. 1997. Disponível na World Wide Web em: <http://www.who.int/> Acesso em 05 dezembro 2003.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION c. WHO issues new recommendations to protect human health from antimicrobial use in food animals. **WHO Press Releases**, n° 43, jun. 2000. Disponível na World Wide Web em: <http://www.fao.org/ag/aga/agap/frg/feedsafety/who-abiot.htm> . Acesso em 10 dezembro 2003.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION d. Drug resistance threatens to reverse medical progress. **WHO Press Releases**, n° 41, jun. 2000. Disponível na World Wide Web em: <http://www.who.int/inf-pr-2000/en/pr2000-41.html>. Acesso em 10 dezembro 2003.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION e. WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. **Report of a WHO consultation**, Switzerland, jun. 2000. Disponível na World Wide Web em: <http://www.who.int/emc> Acesso em 20 novembro 2003.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION f. Antimicrobial resistance. **Fact sheet nº194**, jan. 2002. Disponível na World Wide Web em: <http://www.who.int/> Acesso em 12 dezembro 2003.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION g. Use of antimicrobials outside human medicine and resultant antimicrobial resistance in humans. **Fact sheet nº 268**, jan. 2002. Disponível na World Wide Web em: <http://www.who.int/> Acesso em 20 novembro 2003.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Monitoring antimicrobial usage in food for the protection of human health. **Report of a WHO consultation**, Norway, sept. 2001. Disponível na World Wide Web em: <http://www.who.int/emc> Acesso em 22 novembro 2003.