



2. Resíduos de antimicrobianos em pescado

pixabay.com

Débora Cristina Sampaio de Assis¹ - CRMV-MG 14718;

Silvana de Vasconcelos Cançado¹ - CRMV-MG 4294;

Lílian Viana Teixeira¹ - CRMV-MG 7357;

Guilherme Resende da Silva² - CRMV-MG 14227;

Fernanda Luiza Perdigão Rodrigues³ - CRMV-MG 18807

¹Escola de Veterinária, DTIPOA, UFMG

²Doutorando, DTIPOA, UFMG

³Graduando em Medicina Veterinária, UFMG

1. Introdução

A produção mundial de pescado foi de 167,2 milhões de toneladas em 2014 e, deste total, 146 milhões de toneladas foram destinadas à alimentação humana, com um consumo *per capita* global de aproximadamente 20kg por habitante em 2014. Do total de pescado produzido, 93,4 milhões de toneladas tiveram origem na pesca e 73,8 milhões de toneladas, na aquicultura. A produção aquíco-

...Apesar de levar a um aumento da produtividade, a intensificação dos sistemas de produção torna os peixes mais vulneráveis a doenças infecciosas...

la vem aumentando constantemente, passando de 36,8 milhões de toneladas produzidas em 2002 para 73,8 milhões de toneladas em 2014, demonstrando a importância econômica e social dessa atividade como fonte de proteínas de boa qualidade para a população (FAO, 2016).

Esse crescimento se deve tanto à expansão das áreas produtivas quanto à utilização de sistemas intensivos de produção. No entanto, apesar de levar a um aumento da produtividade, a intensi-

ficação dos sistemas de produção torna os peixes mais vulneráveis a doenças infecciosas, devido às elevadas densidades de criação e às condições de estresse a que são submetidos, resultando na maior necessidade de utilização de antimicrobianos (Romero *et al.*, 2012). Os agentes antimicrobianos são substâncias químicas capazes de inibir o crescimento de micro-organismos ou eliminá-los. Na aquicultura, esses fármacos são frequentemente utilizados como agentes terapêuticos para o tratamento de infecções bacterianas, e a principal forma de administração é por via oral. Entretanto, a utilização dessas substâncias como promotores de crescimento e agentes profiláticos tem aumentado e superado seu uso para fins terapêuticos (BUSH *et al.*, 2011; CABELLO *et al.*, 2013).

Apesar da importância desses medicamentos para o controle das enfermidades nos sistemas produtivos, sua utilização pode colocar em risco a saúde dos consumidores, pois a presença de resíduos de antimicrobianos nos produtos de origem animal e no meio ambiente pode levar à seleção de bactérias resistentes e ocasionar outros efeitos adversos, tais como hipersensibilidade,

O uso adequado dos antimicrobianos, segundo critérios técnicos, que respeite principalmente a dosagem, a via de administração e os períodos de carência de cada droga para as diferentes espécies, leva a um menor risco de sua utilização para o ambiente e para os consumidores.

danos teciduais, perturbações gastrintestinais e doenças neurológicas (MENTEN, 2002; WASSENAAR, 2005; BONDI *et al.*, 2009). Dessa maneira, a obtenção de produtos aquícolas seguros para o consumidor depende do conhecimento técnico e da utilização dos antimicrobianos de forma adequada, respeitando, principalmente, as dosagens recomendadas e o

período para carência de cada droga, de acordo com as espécies.

2. Revisão bibliográfica

No Brasil, de acordo com o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (Sindan), apenas os antimicrobianos florfenicol e oxitetraciclina são utilizados como base para produtos comerciais aprovados para uso na produção de pescado. Esse fato pode aumentar ainda mais o risco da presença de resíduos nos produtos finais, devido ao uso indiscriminado de medicamentos aprovados para uso em outras espécies animais no tratamento de enfermidades do pescado.

O uso adequado dos antimicrobianos, segundo critérios técnicos, que respeite principalmente a dosagem, a via de administração e os períodos de

carência de cada droga para as diferentes espécies, leva a um menor risco de sua utilização para o ambiente e para os consumidores. As características farmacocinéticas, tais como a absorção, a distribuição e a eliminação, determinam as diferenças entre o tempo de depleção de cada droga e, conseqüentemente, os períodos de carência indicados para cada formulação e cada espécie (CORNEJO *et al.*, 2010). Entretanto, o conhecimento atual sobre o comportamento farmacocinético e o tempo de depleção dos antibióticos em peixes é escasso, considerando-se a grande variedade de espécies, os sistemas de criação e os medicamentos existentes no mercado. A ausência de informações dificulta a criação de diretrizes específicas para o uso racional de antimicrobianos e a regulamentação ou não de agentes terapêuticos. Dessa maneira, para a melhoria no uso de antimicrobianos na aquicultura, é necessário avançar nos estudos farmacocinéticos dessas substâncias para o estabelecimento do período de carência desses medicamentos nas diversas espécies cultivadas e nos diferentes ambientes em que estão inseridas.

O cálculo do período de carência é feito por um método estatístico proposto em 1995 pelo *Committee for Veterinary Medicinal Products* (CVMP), que atua e regulamenta os assuntos relativos a medicamentos veterinários e refere-se ao tempo necessário para que a concentração de resíduos de uma determina-

da droga, ou de seus metabólitos, caia a níveis iguais ou inferiores ao nível de tolerância nos tecidos de 99% dos animais do lote (PATURKAR *et al.*, 2005; DOYLE, 2006). Esse nível de tolerância é compreendido como Limite Máximo de Resíduos (LMR).

Os LMR são determinados por órgãos regulatórios, como o *Codex Alimentarius* e o Comitê de Produtos Alimentares da Agência Europeia de Medicina (Emea). No Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa) instituiu o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal (PNCRC), que regulamenta o controle da presença de resíduos de substâncias químicas nos produtos de origem animal, que podem ser nocivas ao consumidor (BRASIL, 1986; BRASIL, 1995).

Valores de LMR cada vez menores têm sido estabelecidos à medida que metodologias de análise mais sensíveis são desenvolvidas. A cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC/MS-MS) é uma poderosa técnica analítica para análises de alimentos, devido à sua alta seletividade e sensibilidade. Essa técnica combina separação física, realizada pela cromatografia líquida, com a análise de massas possibilitada pela espectrometria e se tornou promissora por permitir a identificação de resíduos de antibióticos em concentrações muito baixas,

mesmo em matrizes complexas, tais como os produtos de origem animal.

2.1. Regulamentações sobre a presença de resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal

As regulamentações sobre a presença de resíduos nos produtos de origem animal foram desenvolvidas nos âmbitos nacional e internacional e visam harmonizar os valores de LMR para diferentes combinações de fármacos e matrizes. O estudo dos potenciais efeitos da ingestão de alimentos contendo essas substâncias em concentrações superiores aos limites estabelecidos é de grande relevância para a saúde pública, bem como para o comércio internacional (HOFF, 2008).

Existem diversas organizações envolvidas no desenvolvimento de mecanismos de controle da utilização de medicamentos veterinários na produção animal. Esses mecanismos incluem o controle da distribuição e o uso em animais, a determinação de níveis seguros de resíduos nos alimentos de origem animal e as metodologias empregadas para detecção e quantificação de resíduos (MITCHELL *et al.*, 1998). Entretanto, as legislações podem diferir consideravelmente entre diferentes países,

especialmente em regiões em desenvolvimento, quando, em muitos casos, órgãos reguladores ainda estão sendo criados e desenvolvidos. Além disso, LMRs não são estabelecidos para todos os antibióticos encontrados em produtos de origem animal (SPINOSA e TÁRRAGA, 2011).

Com a finalidade de proteger a saúde da população, assegurando práticas equitativas no comércio regional e internacional de alimentos, foi criado, em 1963, o *Codex Alimentarius*, um Programa Conjunto da Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), que trata da normalização sobre alimentos. O *Codex* é responsável pela análise crítica da literatura existente sobre a toxicidade de cada antimicrobiano usado como medicamento veterinário e tem como função, entre outras, fixar as ingestões diárias aceitáveis (IDA) e os respectivos LMR (PASCHOAL *et al.*, 2008; CUNHA, 2009; PALERMONETO *et al.*, 2011; *Codex Alimentarius*, 2015).

Na década de 70, o Brasil tornou-se membro desse Programa e, em 1980, foi criado o Comitê do *Codex Alimentarius* do Brasil (CCAB), por meio das Resoluções 01/80 e 07/88 do Conselho

O Codex é responsável pela análise crítica da literatura existente sobre a toxicidade de cada antimicrobiano usado como medicamento veterinário e tem como função, entre outras, fixar as ingestões diárias aceitáveis (IDA) e os respectivos LMR.

Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Conmetro). O CCAB tem como principais finalidades a participação, em representação do país, nos Comitês Internacionais do *Codex Alimentarius* e a defesa dos interesses nacionais, bem como a utilização das normas *Codex* como referência para a elaboração e atualização da legislação e regulamentação nacional de alimentos.

O Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal (PNCRC) foi instituído no Brasil com o objetivo de inspecionar e monitorar, baseando-se em análise de risco, a presença de resíduos de substâncias químicas que podem ser nocivas ao consumidor. Anualmente é divulgado o escopo analítico do plano, visando ao controle de resíduos de antimicrobianos, de anabolizantes, de micotoxinas, de sulfonamidas, de metabólitos de nitrofuranos e de avermectinas, entre outros, nos produtos de origem animal (BRASIL, 1986; BRASIL, 1995). Segundo a Instrução Normativa nº 42, de 1999, a competência para estabelecer os LMR em alimentos, seja de medicamentos veterinários, agrotóxicos, contaminantes e aditivos, é do Ministério da Saúde, por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). No caso de não estarem estabelecidos, utilizam-se os internalizados no Mercosul, os recomendados pelo *Codex Alimentarius*, os constantes nas Diretivas da União Europeia, ou, ainda, os adotados pelo

FDA (CUNHA, 2009).

O escopo analítico do PNCRC do ano de 2017 determinou a pesquisa de resíduos dos seguintes antimicrobianos em pescado: ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ciprofloxacina, cloranfenicol, clortetraciclina, difloxacino, doxiciclina, enrofloxacin, florfenicol, flumequina, furaltadona, furazolidona, nitrofurantoina, nitrofurazona, oxitetraciclina, sarafloxacin, sulfaclorpiridazina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametoxazol, sulfaquinoxalina, sulfatiazol, tetraciclina e tianfenicol (BRASIL, 2017). A ampliação e a adequação do escopo analítico do PNCRC devem ser constantes, pois a ausência de boas práticas de cultivo, associada ao pequeno número de medicamentos autorizados para uso como agentes terapêuticos para peixes, tem levado à utilização indevida de medicamentos registrados para outras espécies de animais nas pisciculturas, sem o conhecimento prévio de características dos fármacos, tais como absorção, dosagem, via de administração e períodos de carência adequados para cada espécie, o que pode colocar em risco a saúde pública e o meio ambiente.

2.2. Métodos analíticos para a pesquisa de resíduos de antimicrobianos

Para garantir a segurança no consumo de alimentos pela população, agências regulatórias de todo o mundo instituíram normas para o controle da

presença de resíduos e contaminantes nos alimentos e estabeleceram o LMR de diferentes substâncias nas mais diversas matrizes, para que não provoquem danos à saúde dos consumidores.

Os métodos analíticos para a pesquisa de resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal devem ser capazes de detectar, com segurança, a presença de uma substância de interesse, determinar sua concentração e identificar, de forma inequívoca, esse analito.

Métodos de triagem podem ser de natureza qualitativa ou semiquantitativa e são utilizados para identificar a presença (ou ausência) de resíduos em amostras de um lote, cuja concentração exceda o LMR ou outro limite que implique ações regulatórias por parte de uma autoridade competente. Esses métodos não fornecem informações estruturais suficientes para definir com precisão a concentração da substância presente, no entanto podem ser utilizados para determinar rapidamente se as amostras analisadas requerem testes adicionais ou se podem ser liberadas. Os métodos de triagem devem apresentar resultados falso-negativos inferiores a 5% e não devem ser utilizados isoladamente para fins de controle de resíduos em amostras oficiais sem que haja disponibilidade de métodos quantitativos e/ou con-

Os métodos confirmatórios possibilitam a identificação inequívoca das substâncias analisadas e podem também confirmar a concentração presente.

firmatórios devidamente validados para serem aplicados a quaisquer amostras identificadas como potencialmente não conformes em relação a um LMR estabelecido (CODEX, 2009).

Os métodos quantitativos fornecem informação quantitativa que pode ser usada para determinar se os resíduos presentes em uma determinada amostra excedem o LMR, mas não permitem a confirmação inequívoca da identidade do resíduo. Esses métodos devem apresentar um bom controle estatístico dentro da faixa de trabalho na qual se enquadra o LMR ou limite de ação regulatória (CODEX, 2009).

Os métodos confirmatórios possibilitam a identificação inequívoca das substâncias analisadas e podem também confirmar a concentração presente. Esses métodos são baseados em técnicas de cromatografia associadas à espectrometria de massas, como a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC/MS). A técnica de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas sequencial (HPLC/MS-MS) possibilita a obtenção de informações estruturais acerca do analito de interesse, assegurando sua identificação com maior exatidão, pois ela não será realizada apenas com base nas características do tempo de retenção

dos compostos analisados, como ocorre nas outras técnicas cromatográficas de detecção. Além disso, quando existem compostos que não podem ser totalmente separados pela técnica cromatográfica empregada, utilizando HPLC/MS-MS, é possível detectá-los individualmente se eles possuírem diferentes massas molares ou gerarem diferentes espectros de massas.

Em razão dessa elevada seletividade, os efeitos da interferência de componentes da matriz sobre o sinal obtido são minimizados, desse modo procedimentos mais simples de preparo das amostras podem ser empregados, eliminando-se, muitas vezes, a necessidade de realizar várias etapas de purificação da amostra. Isso diminui o custo e o tempo necessários para a realização das análises, de forma que possam ser aplicadas como procedimentos de rotina em laboratórios de controle da qualidade de alimentos. Além disso, a HPLC/MS-MS possibilita a obtenção de menores limites de detecção e quantificação quando comparada à LC/MS, devido aos modos de varreduras possíveis de serem realizados, o que pode favorecer sua aplicação à análise de resíduos em níveis traços (CHIARADIA *et al.*, 2008).

2.3. Avaliação do tempo de depleção de antimicrobianos em peixes

O tempo de depleção de enrofloxacinina em trutas arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) foi avaliado por LUCCHETTI

et al. (2004), que submeteram os peixes ao tratamento farmacológico com o antimicrobiano na dosagem de 10 mg kg⁻¹ de peso corporal, durante cinco dias. As trutas foram abatidas com três, 12, 24, 48, 96, 168, 240, 480, 720, 960, 1.152 e 1.416 horas após o início do tratamento, e amostras de músculo com pele e de ossos foram analisadas por HPLC com detecção por fluorescência, para pesquisa de resíduos de enrofloxacinina e seu metabólito, ciprofloxacina. As concentrações de enrofloxacinina encontradas no músculo apresentaram redução acentuada a partir das 96h, sendo detectado apenas 0,10±0,05 mg kg⁻¹ após 1.416 horas do início do tratamento. Nos ossos, as concentrações apresentaram reduções a partir de 24h, e, após 1.416h, não foram mais encontrados resíduos de enrofloxacinina nos ossos. Resíduos de ciprofloxacina não foram detectados nos músculos nem nos ossos após 240h.

As concentrações de ciprofloxacino foram menores, de 0,51±0,15 mg kg⁻¹; 0,56±0,33 mg kg⁻¹; 0,78±0,26 mg kg⁻¹; 0,68±0,34 mg kg⁻¹; 0,57±0,24 mg kg⁻¹; 0,18±0,05 mg kg⁻¹; 0,08±0,04 mg kg⁻¹ no músculo com pele e de 0,80±0,35 mg kg⁻¹; 0,25±0,15 mg kg⁻¹; 0,21±0,13 mg kg⁻¹; 0,15±0,09 mg kg⁻¹; 0,15±0,09 mg kg⁻¹; 0,13±0,10 mg kg⁻¹ e 0,05±0,02 mg kg⁻¹ nos ossos, após três, 12, 24, 48, 96, 168 e 240 horas do início do tratamento. Resíduos de ciprofloxacino não foram mais detectados no músculo (< 3,8 µg kg⁻¹), nem nos ossos (< 1,3 µg

kg⁻¹) das trutas após esse período.

MINH *et al.* (2010) avaliaram a adsorção, o metabolismo e a degradação de eritromicina em camarão gigante de água doce (*Macrobrachium rosenbergii*) e tilápia-do-nylo (*O. niloticus*) cultivados no delta do rio Mekong. O medicamento foi fornecido na ração em duas diferentes dosagens (50 e 100 mg kg⁻¹ de peso corporal), durante sete dias. A presença de resíduos de eritromicina no músculo foi avaliada pelo método de LC-MS/MS, com um, três, seis, nove e 23 dias após a retirada do medicamento na ração. No grupo de camarões tratados com a dose de 50 µg kg⁻¹, foi encontrada a concentração de 2,80 ± 0,80 µg kg⁻¹ após 23 dias da retirada do medicamento, enquanto nos camarões tratados na dose de 100 µg kg⁻¹, a concentração encontrada foi de 31,40 ± 7,50 µg kg⁻¹ aos 23 dias. No músculo de tilápias tratadas com a dosagem de 50 µg kg⁻¹, a concentração encontrada foi de 34,70 ± 9,60 µg kg⁻¹ aos 23 dias após a retirada do medicamento, e, nas tilápias tratadas com a dose de 100 µg kg⁻¹, a concentração obtida no músculo foi de 42,90 ± 17,40 µg kg⁻¹ aos 23 dias.

PASCHOAL *et al.* (2012) realizaram um estudo de depleção de oxitetraciclina em tilápias-do-nylo (*O. niloticus*) criadas em sistema de recirculação, que receberam o medicamento na ração durante cinco dias consecutivos, na dosagem de 80 mg kg⁻¹ de peso corporal. Após um, dois, três, quatro, cinco,

10, 15, 20 e 25 dias da retirada do medicamento da ração, os animais foram abatidos e as concentrações de resíduos de oxitetraciclina no músculo foram avaliadas, utilizando-se o método de HPLC com detector de fluorescência. Um dia após a retirada da medicação, a concentração média de oxitetraciclina encontrada foi de 128 ng g⁻¹ e, após oito dias, a concentração média encontrada foi inferior ao limite de quantificação do método, de 13 ng g⁻¹.

GAIKOWSKI *et al.* (2015) avaliaram o tempo de depleção do antimicrobiano florfenicol em tilápias-do-nylo (*O. niloticus*) e no híbrido *O. niloticus* x *O. aureus*, criados em sistema de recirculação, que foram tratados via ração, com a dosagem de 20 mg de florfenicol por kg de peso corporal. As concentrações de resíduo de florfenicol no músculo foram avaliadas por HPLC, com uma, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120 e 240 horas após a última administração do medicamento, e os valores obtidos variaram entre 13,77 µg g⁻¹, uma hora após a última dosagem, e 0,39 µg g⁻¹, após 240 horas do último fornecimento. Os autores não observaram efeitos adversos relacionados ao uso de florfenicol sobre os peixes nem sobre a função do biofiltro.

3. Considerações finais

A utilização de antimicrobianos é uma ferramenta importante na produção aquícola, entretanto a presença de resíduos desses medicamentos nos

produtos de origem animal pode colocar em perigo a saúde dos consumidores. Dessa maneira, além dos estudos para determinação dos LMR, é preciso também avaliar as doses adequadas, bem como os períodos de depleção dos medicamentos utilizados para cada uma das espécies cultivadas, para tornar possível o registro de novos produtos junto ao Mapa. Além disso, o desenvolvimento de métodos analíticos adequados para o monitoramento de resíduos nos produtos de origem animal e a ampliação e adequação do escopo analítico do PNCRC são essenciais, considerando que a presença de resíduos de antimicrobianos em pescado pode ser determinada por inúmeros fatores, tais como: o não cumprimento do período de carência, da dose e da via de administração, a contaminação da água ou da ração e a não observância da espécie para qual o medicamento é recomendado. Portanto, os antimicrobianos devem ser utilizados de forma responsável na aquicultura para garantir a produtividade e a segurança no consumo dos produtos aquícolas.

4. Referências Bibliográficas

1. BONDI, M. C., MARAZUELA, M. D., HERRANZ, S., RODRIGUEZ, E. An overview of sample preparation procedures for LC-MS multiclass antibiotic determination in environmental and food samples. *Anal. Bioanal. Chem.*, v.395, p. 921-946, 2009.
2. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 51, de 06 de maio de 1986. Dispõe sobre a instituição do Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal – PNCRB. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 07 fevereiro 1986, Seção 1, p.2228.
3. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 527 de 15 de agosto de 1995. Atribui ao Secretário de Defesa Agropecuária a responsabilidade de coordenar a execução do PNCRB, as incumbências que cita. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 16 agosto 1995, Seção 2, p.6048.
4. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 9, de 21 de fevereiro de 2017. Publica o plano de amostragem e limites de referência para o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal – PNCRC de 2017 para as cadeias de carnes bovina, suína, caprina, ovina, equina, coelho, aves, avestruz, de leite, pescado, mel e ovos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 08 março 2017, Seção 1, p. 4.
5. BUSH, K.; COURVALIN, P.; DANTAS, G.; DAVIES, J.; EISENSTEIN, B.; HUOVINEN, P. Tackling antibiotic resistance, *Nat. Rev. Microbiol.*, v. 9, p.894–896, 2011.
6. CABELLO, F.C.; GODFREY, H.P.; TOMOVA, A.; IVANOVA, L.; DÖLZ, H.; MILLANAO, A.; BUSCHMANN, A.H. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health, *Environ. Microbiol.* v. 15, p. 1917-1942, 2013.
7. CHIARADIA, M. C.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F. O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos. *Quim. Nova*, Vol. 31, No. 3, 623-636, 2008.
8. CODEX - CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION. Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals. CAC/GL 71-2009, p.38, 2009.
9. CODEX - CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION. Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods. CAC/MRL 2-2015.
10. CORNEJO, J.; LAPIERRE, L.; IRAGÜEM, D.; PIZARRO, N.; HIDALGO, H.; SAN MARTÍN,

- B. Depletion study of three formulations of flumequine in edible tissues and drug transfer into chicken feathers. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* n. 34, p. 168–175, 2010.
11. CUNHA, M. R. R. Análise de multirresíduos de antibióticos anfenicóis e β -lactâmicos em leite por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector de massas. 2009. 172p. Tese (Doutorado em Ciência de Alimentos) – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
 12. DOYLE, M. E. Veterinary Drug Residues in Processed Meats – Potential Health Risk (A Review of the Scientific Literature). *FRI Briefings*. 2006. Disponível em: <https://fri.wisc.edu/files/Briefs_File/FRIBrief_VetDrgRes.pdf> Acesso em 10 mai 2015.
 13. FAO, 2016. The State of World Fisheries and Aquaculture 2016. Disponível em <<http://www.fao.org/3/a-i5798e.pdf>>. Acessado em 20 jan. 2018.
 14. GAIKOWSKI, M. P.; WHITSEL, M. K.; CHARLES, S.; SCHLEIS, S. M.; CROUCH, L. S.; ENDRIS, R. G. Depletion of florfenicol amine in tilapia (*Oreochromis sp.*) maintained in a recirculating aquaculture system following Aquaflor®-medicated feed therapy. *Aquacult. Res.*, v. 46, p. 1842–1857, 2015.
 15. HOFF, R. Análise de resíduos de sulfonamidas em alimentos por eletroforese capilar e espectrometria de massas. 2008. 134p. Dissertação em Biologia Celular e Molecular – Centro de Biotecnologia do Estado do Rio Grande do Sul, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul. 2008.
 16. LUCCHETTI, D.; FABRIZI, L.; GUANDALINI, E.; PODESTÀ, E.; MARVASI, L.; ZAGHINI, A.; CONI, E. Long depletion time of enrofloxacin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 48, p. 3912–3917.
 17. MENTEN, J. F. M. Probióticos, prebióticos e aditivos fitogênicos na nutrição de aves. In: SIMPÓSIO SOBRE INGREDIENTES NA ALIMENTAÇÃO ANIMAL, 2, 2002. Uberlândia, Brasil. *Anais. Uberlândia*, p. 251–276, 2002.
 18. MINH, N. P.; LAM, T. B.; TRANG, T. T. D. Adsorption, metabolism and degradation of erythromycin in giant freshwater prawn and tilapia aquaculture in Mekong River Delta. *Afr. J. Biochem. Res.*, v. 4, p.229–237.
 19. MITCHELL, J. M.; GRIFFITHS, M. W.; MCEWEN, S. A.; MCNAB, W. B.; YEE, A. J. Antimicrobial Drug Residues in Milk and Meat: Causes, Concerns, Prevalence, Regulations, Tests, and Test Performance. *J. Food Prot.*, v. 61, n. 6, p.742–756, 1998.
 20. PALERMO-NETO, J; SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 608–629.
 21. PASCHOAL, R. J. A.; RATH, S.; AIROLD, F. P. S.; REYES, F. G. R. Validação de métodos cromatográficos para a determinação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. *Quím. Nova*. v. 31 n. 5, p. 1190–1198, 2008.
 22. PASCHOAL, J. A. R.; BICUDO, A. J. A.; CYRINO, J. E. P.; REYES, F. G. R.; RATH, S. Depletion study and estimation of the withdrawal period for oxytetracycline in tilapia cultured in Brazil. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v. 35, 90–96, 2012.
 23. PATURKAR, A. M.; WASKAR, V. S.; MOKAL, K. V.; ZENDE, R. J. Antimicrobial drug residues in meat and their public health significance – a review. *Indian J. Anim. Sci.* v. 75, n. 9, p. 1103–1111, 2005.
 24. ROMERO, J.; FEIJOÓ, C.; NAVARRETE, P. Antibiotics in aquaculture – Use, abuse and alternatives; In: Carvalho E, editor. Health and Environment in Aquaculture. 2012.
 25. SPINOSA, H.S.; TÁRRAGA, K.M. Considerações Gerais sobre os Antimicrobianos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 409–441.
 26. WASSENAAR, T. M. The use of antimicrobial agents in veterinary medicine and implications for human health. *Critical Reviews in Microbiology*, 31, 155–169, 2005.