

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ASPECTOS DO AUTOCONTROLE DE RESÍDUOS DE
AVERMECTINAS NO ABATE DE BOVINOS**

**Camila Barbieri Prata
Médica Veterinária**

2014

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ASPECTOS DO AUTOCONTROLE DE RESÍDUOS DE
AVERMECTINAS NO ABATE DE BOVINOS**

Camila Barbieri Prata

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Adolorata Aparecida Bianco Carvalho

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Medicina Veterinária, área de Medicina Veterinária Preventiva.

2014

P912a Prata, Camila Barbieri
Aspectos do autocontrole de resíduos de avermectinas no abate
de bovinos / Camila Barbieri Prata. -- Jaboticabal, 2014
x, 62 p. ; 28 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias, 2014

Orientador: Adolorata Aparecida Bianco Carvalho

Banca examinadora: Ana Maria Centola Vidal Martins, Estevam
Guilherme Lux Hoppe, Paulo Sérgio Jorge, Fabio Fernando Ribeiro
Manhoso

Bibliografia

1. Lactonas macrocíclicas. 2. Produto termoprocessado. 3.
Fígado. 4. Músculo I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:614.3:636.2

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

CAMILA BARBIERI PRATA – Nascida em 27 de Maio de 1982 na cidade de Campinas – SP. Concluiu o ensino médio no Colégio Santo André de Jaboticabal, em dezembro de 1999. Iniciou o curso de Medicina Veterinária, em março de 2001, na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal – UNESP, concluindo em dezembro de 2005. Durante o curso de graduação, participou do Programa de Educação Tutorial PET – CAPES Medicina Veterinária, sendo voluntária durante o período de agosto de 2002 a abril de 2004, tornando-se bolsista, a partir dessa data, até junho de 2005. De agosto de 2002 a julho de 2003, realizou trabalho de iniciação científica, com bolsa CNPq/PIBIC, intitulado Susceptibilidade *In Vitro* de cepas de *Staphylococcus spp* isoladas de propriedades leiteiras caprinas. Ao final da graduação, participou do programa US-Brazil Higher Education Consortia, um convênio CAPESFIPSE, junto às universidades University of Louisiana – LSU e University of Minnesota – UMN, com início em agosto de 2005 e término em dezembro do mesmo ano, com a apresentação do Trabalho de Graduação intitulado Novas Abordagens para o controle da Síndrome Reprodutiva e Respiratória dos Suínos. Ingressou, em agosto de 2007 no curso de Mestrado em Microbiologia Agropecuária do programa de Pós-Graduação da FCAV – UNESP de Jaboticabal. Obteve o título em novembro de 2009 com a dissertação Ocorrência de *Escherichia coli* O157:H7 em bovinos abatidos em estabelecimento habilitado à exportação na cidade de Barretos – SP, Brasil. Em abril de 2006, foi contratada pela Empresa JBS, onde atualmente atua como coordenadora de Rastreabilidade no departamento de Garantia de Qualidade. Iniciou no curso de Doutorado em Medicina Veterinária, área de Medicina Veterinária Preventiva do programa de Pós-Graduação da FCAV – UNESP de Jaboticabal em abril de 2010.

DEDICATÓRIA

A meus pais,

*Terei meu par de asas
cujo vôo se levanta desses
que me dão a sombra onde eu cresço
- como, debaixo da árvore,
um caule
e sua flor.*

(Lya Luft)

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Profa. Dra. Adolorata Aparecido Bianco Carvalho. A receptividade e a orientação, somados ao apoio, ensino e confiança foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos professores Dra. Angela Cleusa de Fátima Banzatto de Carvalho, Dra. Karina Paes Bürguer, Dr. Estevam Guilherme Lux Hoppe, Dr. Luís Guilherme de Oliveira, Dra. Ana Maria Centola Vidal Martins, Dr. Paulo Sérgio Jorge e Dr. Fabio Fernando Ribeiro Manhoso pelo incentivo e pelas valiosas sugestões para o aprimoramento deste trabalho.

A Cidinha Tostes por toda a ajuda durante a correria e prazos a cumprir, muito obrigada!

A Rafael Massa pelo auxílio com a estatística.

Às equipes da Garantia de Qualidade e Rastreabilidade das unidades, responsáveis pela execução do programa de resíduos.

Aos colegas da Garantia da Qualidade Corporativa, pelo tempo despendido e os ensinamentos que possibilitaram a realização deste trabalho. Em especial, Emília Raucci, Camila Brossi, Douglas Castro e Rodrigo Stelin, muito obrigada pelo apoio.

A Bassem Akl Akl, por compreender a importância deste trabalho e pelo incentivo durante sua realização.

A minha família, pelo carinho incondicional, ensinamentos e críticas, compreensão e principalmente pelo amor demonstrado todos os dias. Aos meus queridos irmãos, Bruno e Alexandre, que torceram pela realização deste trabalho. A meus pais, Alda e Luiz, fonte maior de inspiração, pelo exemplo de vida e caráter. Amo vocês!

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	iii
ABSTRACT.....	iv
LISTA DE TABELAS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1 Contexto.....	3
2.2 O caso das avermectinas.....	5
2.3 Avermectinas.....	8
2.3.1 Propriedades das avermectinas.....	9
2.3.2 Depleção de resíduos de lactonas macrocíclicas em tecidos.....	11
2.3.3 Fatores que afetam a ocorrência de avermectinas em tecidos animais.....	13
2.3.4 Monitoramento de resíduos de avermectinas em alimentos.....	14
2.4 Cronologia da reação oficial do Brasil baseada nas legislações publicadas.....	14
3. OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo geral.....	22
3.2 Objetivos específicos.....	22
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	23
4.1 Amostragem.....	23
4.2 Coleta das amostras.....	23
4.3 Determinação quantitativa de avermectinas através do método ELISA.....	24
4.3.1 Preparo das amostras.....	25
4.3.2 Procedimento da Reação ELISA.....	26
4.3.3 Determinação da curva padrão e interpretação dos resultados...	26

4.3.4 Compilação dos resultados.....	26
4.3.5 Avaliação dos resultados.....	27
4.4 Estatística.....	27
4.5 Ações de extensão rural realizadas junto aos produtores.....	28
4.5.1 Envio e recebimento da Carta de Garantia do Produtor.....	28
4.5.2 Visitas a propriedades rurais.....	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
6. CONCLUSÕES.....	53
7. REFERÊNCIAS.....	55

ASPECTOS DO AUTOCONTROLE DE RESÍDUOS DE AVERMECTINAS NO ABATE DE BOVINOS

RESUMO - As mudanças nos controles internacionais dos alimentos visando sua inocuidade se efetivaram com a mudança de século, tendo como base a Análise de Riscos e a Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle. Para os resíduos químicos, apesar de problema pré-existente, a situação só ganhou notoriedade a partir de 2010 com a detecção da presença de resíduos de avermectinas em produtos cárneos brasileiros exportados para os Estados Unidos e União Europeia. A partir de então, várias medidas de mitigação foram inseridas no conjunto rotineiro de autocontroles pelas empresas processadoras. Neste trabalho objetivou-se verificar a praticidade e eficácia dessas medidas para o controle efetivo dos processos, segregando animais abatidos que pudessem contribuir para níveis inaceitáveis do perigo, com base na monitoração de resíduos de avermectinas em duas matrizes amostrais, fígado e músculo de bovinos abatidos. Para a matriz músculo foram analisados 81.565 lotes de animais, com 1,41% desses ou 1.153 lotes que apresentaram resíduos de avermectinas superiores ao LMR de 10µg/kg durante os anos de 2010 e 2011. A partir de 2012 utilizou-se a matriz fígado, sendo analisadas 77.056 amostras. Dessas, 29.267 ou 37,98% apresentaram positividade para resíduos, sendo que 4.602 ou 5,97% foram superiores ao LMR de 100µg/kg. Os resultados analíticos demonstram, até agora, agravamento do problema no elo primário da produção de carne bovina brasileira.

Palavras-chave: lactonas macrocíclicas, produto termoprocessado, fígado, músculo.

ASPECTS OF SELF-CONTROL OF AVERMECTINS RESIDUES AT BOVINE SLAUGHTER

ABSTRACT - Changes in international food controls aiming their safety occurred with the change of the century, based on the Risk Analysis and Hazard Analysis and Critical Control Points. For chemical residues, although a pre-existing problem, the situation only gained notoriety after 2010, with the presence of avermectin residues in Brazilian meat products exported to the United States and European Union. Since then, several mitigation measures were incorporated in the routine set of self-controls the processing companies. This work aimed to verify the practicality and effectiveness of these measures for effective control of processes, segregating slaughtered animals that could contribute to unacceptable levels of risk, based on monitoring of avermectins residues in two sample matrices, liver and muscle of cattle slaughtered. For the muscle matrix were analyzed 81,565 batches of animals, with 1,153 or 1.41% batches whose residues were above the avermectin MRL (Maximum Residue Level) of 10µg/kg during the years 2010 and 2011. From 2012 was used the liver matrix, with 77,056 samples being analyzed. Of these, 29,267 or 37.98% were positive for residues, with 4,602 or 5.97% above the MRL of 100µg/kg. The analytical results shown so far, the aggravation of problems at the primary link of the production chain of Brazilian beef.

Keywords: macrocyclic lactones, term processed product, liver, muscle.

LISTA DE TABELAS

	Página
1. Plano de amostragem do número de animais por lote de abate, seguindo ABNT NBR 5426, com nível especial de inspeção S1.....	23
2. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo durante o período de julho 2010 a dezembro 2011, classificados em intervalos de acordo com as concentrações (µg/kg).....	32
3. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (pool) de fígado durante o período de janeiro 2012 a dezembro 2013, classificados em intervalos de acordo com as concentrações (µg/kg).....	33
4. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo durante o período de 2010 e 2011 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR distribuídos mensalmente.....	43
5. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (pool) de fígado durante o período de 2012 e 2013 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR distribuídos mensalmente.....	43
6. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo durante o período de julho de 2010 a dezembro 2011 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e, correspondentes percentuais, subdivididas por estado do município de origem das propriedades rurais.....	45
7. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (pool) de fígado durante o período de janeiro 2012 a dezembro 2013 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e, correspondentes percentuais, subdivididas por estado do município de origem das propriedades rurais.....	45

8. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (pool) de fígado durante o período de janeiro 2012 a dezembro 2013 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e, correspondentes percentuais, subdivididas por categoria animal – novilho precoce castrado, boi castrado, novilho precoce inteiro, boi inteiro, novilha e vaca..... 47
9. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (pool) de fígado durante o período de janeiro 2012 e dezembro 2013 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e, correspondentes percentuais, subdivididas por sistema de terminação dos animais – confinamento ou a pasto..... 49
10. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (pool) de fígado durante o período de janeiro 2012 e dezembro 2013 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e, correspondentes percentuais, subdivididas por adesão ou não ao sistema de rastreabilidade nacional – Sisbov – Trace - Não Trace e Trace..... 50

LISTA DE FIGURAS

	Página
1. Distribuição dos resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo durante o período de julho 2010 a dezembro 2011, classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR.....	35
2. Distribuição dos resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (<i>pool</i>) de fígado durante o período de janeiro 2012 a dezembro 2013, classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR.....	35
3. Distribuição dos casos de violação ao LMR (igual ou superior a 10µg/kg) de avermectinas em amostras individuais de músculo ao longo dos meses, entre julho de 2010 e dezembro de 2011.....	36
4. Distribuição dos casos de violação ao LMR (igual ou superior a 100µg/kg) de avermectinas em amostras coletivas (<i>pool</i>) de fígado ao longo dos meses, entre janeiro e dezembro de 2012.....	37
5. Distribuição dos casos de violação ao LMR (igual ou superior a 100µg/kg) de avermectinas em amostras coletivas (<i>pool</i>) de fígado ao longo dos meses, entre janeiro e dezembro de 2013.....	38
6. Ocorrência mensal da presença de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo e correspondentes percentuais de violações ao LMR para meses dos anos de 2010 e 2011.....	41
7. Ocorrência mensal da presença de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (<i>pool</i>) de fígado e correspondentes percentuais de violações ao LMR para meses dos anos de 2012 e 2013.....	41
8. Ocorrência da presença de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo e correspondentes percentuais de violações ao LMR para o total de amostras dos anos de 2010 e 2011, subdivididas por Estado de origem das propriedades rurais.....	46
9. Ocorrência da presença de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (<i>pool</i>) de fígado e correspondentes percentuais de	

violações ao LMR para o total de amostras dos anos de 2012 a 2013, subdivididas por Estado de origem das propriedades rurais.....	46
10. Ocorrência da presença de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (<i>pool</i>) de fígado e correspondentes percentuais de violações ao LMR para o total de amostras dos anos de 2012 a 2013, subdivididas por categoria animal – novilho precoce castrado, boi castrado, novilho precoce inteiro, boi inteiro, novilha e vaca.....	48
11. Ocorrência da presença de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (<i>pool</i>) de fígado e correspondentes percentuais de violações ao LMR para o total de amostras dos anos de 2012 a 2013, subdivididas por sistema de terminação dos animais – confinamento ou a pasto.....	49
12. Ocorrência da presença de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (<i>pool</i>) de fígado e correspondentes percentuais de violações ao LMR para o total de amostras dos anos de 2012 e 2013, subdivididas por adesão ou não ao sistema de rastreabilidade nacional – Sisbov – Trace – Não Trace e Trace.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

ABIEC - Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas

APPCC - Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controles

BPA - Boas Práticas Agropecuárias

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CCH - Coordenação de Habilitação e Certificação

Cmax - Concentração Máxima

DIPOA - Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal

FSIS - *Food Safety and Inspection Service* – Serviço de Segurança Alimentar e Inspeção

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico

GTA - Guia de Trânsito Animal

HPLC - Cromatografia Líquida de Alto Desempenho

LM - Lactonas Macrocíclicas

LMR - Limite Máximo de Resíduo

MAPA - Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento

NBR - Norma Brasileira

PC - Ponto de Controle

PCC - Ponto Crítico de Controle

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

PNCRC - Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes

ppb - Partes por Bilhão

RASFF - *Rapid Alert System for Food and Feed* - Sistema de Alerta Rápido da Comissão Europeia para Gêneros Alimentícios e Alimentos para Animais

SDA - Secretaria de Defesa Agropecuária

SIF - Serviço de Inspeção Federal

Sisbov - Serviço Brasileiro de Rastreabilidade da Cadeia Produtiva de Bovinos e Bubalinos

Tmax - Tempo de Concentração Máxima

USDA - *United States Department of Agriculture* – Departamento de Agricultura dos Estados Unidos

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Neste início do século XXI estão sendo consolidadas as mudanças nos controles e comercialização internacional dos alimentos que foram estruturadas ao longo de toda a metade do século passado. Tais mudanças, além de consequentes a uma série de problemas bastante conhecidos, relacionam-se ao novo status da geografia e política mundiais, muito atreladas ao fenômeno da globalização.

Para o comércio internacional, com o aval e respaldo da Organização Mundial da Saúde, representada pelo *Codex Alimentarius*, as ferramentas para mitigação de problemas relacionados à inocuidade alimentar têm a obrigação de superar o tradicionalismo e o empirismo utilizados no passado para privilegiar um fazer técnico que esteja devidamente consubstanciado na segurança de uma análise de riscos. Para tanto, a ferramenta universalmente acordada foi o APPCC (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle) que, para alcançar êxitos necessários, depende de uma ampla base de sustentação. Entre outras ações, uma das mais importantes para o controle efetivo de processos foi o resgate e atualização das Boas Práticas de Fabricação (BPF), em que muitas das tarefas foram geradoras de rotinas de monitoramento atualmente integrantes dos programas de autocontrole das empresas. Nessa mesma linha, contemplando a possível introdução de perigos na fase de produção dos alimentos, houve a consolidação do que se convencionou chamar de Boas Práticas Agropecuárias (BPA), trazendo para esse elo também a ideia da sistematização de controles e tentativas de mitigação.

No Brasil ainda persiste uma dicotomia entre os elos das cadeias produtivas, principalmente na da carne bovina, fazendo com que o elo primário sempre operasse de modo independente e seguindo regras de mercado. O elo intermediário, por sua vez, seja por dificuldades ou mesmo por motivação da concorrência, também nunca procurou estreitar e partilhar conhecimentos com seus fornecedores.

Mesmo que o conceito de cadeia produtiva também seja recente, os desafios no sentido de fazer permear informações técnicas e outras necessárias aos desafios comerciais é tarefa árdua e muito lentamente frutífera. As Boas Práticas Agropecuárias inserem-se nesse contexto e, como tal, até são compreendidas, mas

não são geradoras de mudanças de curto prazo. Desse modo, a indústria transformadora, responsável por buscar de um lado a matéria prima necessária e de outro colocar um produto inócuo no mercado, se vê mais uma vez sobrecarregada operacional e financeiramente com toda a responsabilidade da execução de programas que visam garantir tal inocuidade. De um lado há toda uma pressão no sentido da transformação social do elo fornecedor de matérias primas subsidiando com programas assistenciais e de extensão aquilo que seria de responsabilidade do próprio produtor. De outro, a indústria se vê obrigada a cumprir e fazer cumprir as exigências legais do país onde está inserida, além de atender aos mais diversos critérios e exigências do mercado internacional.

No âmbito deste trabalho, os problemas, apesar de pré-existentes, só tomaram vulto em 2008, com a atitude do México que recusou partidas de carne bovina norte americana por excesso de cobre. Essa carne foi devolvida e distribuída à comercialização interna nos Estados Unidos, fato esse que a imprensa utilizou para, em toda a mídia, questionar os controles de resíduos existentes e aplicados pelo Serviço de Segurança Alimentar e Inspeção (*Food Safety and Inspection Service – FSIS*) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (*United States Department of Agriculture – USDA*). A polêmica foi tamanha que, como resposta e consequência, levou para a mídia a constatação e devolução de partidas de produtos cárneos importados do Brasil sob a acusação de violação dos limites toleráveis de resíduos de avermectinas.

A presente pesquisa, realizada em diferentes estados brasileiros, teve a finalidade de verificar a frequência da ocorrência de violação ao limite máximo de resíduo (LMR) de avermectinas em bovinos abatidos para produção de carne, com base em duas diferentes matrizes de amostragem para análise e, simultaneamente, avaliar a eficácia do conjunto de medidas mitigatórias na obtenção de produtos inócuos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Contexto

Os últimos cinquenta anos têm sido referenciados pelo marcado crescimento na produção de alimentos, permitindo declínio na proporção da população mundial com fome, apesar dessa mesma população total ter dobrado de tamanho. Mesmo assim, ainda hoje, mais de uma em sete pessoas não possui acesso a quantidades suficientes de proteína e energia em sua dieta, com ainda mais pessoas que sofrem de má nutrição; por necessidade ou carência de algum nutriente. Estimativas indicam que a população global continuará crescendo, embora seja bastante provável atingir sua estabilização em nove bilhões de pessoas em meados deste século (ESTADOS UNIDOS, 2009).

O crescimento contínuo da população, somado a um maior poder aquisitivo, levam ao aumento do consumo e da demanda por alimentos processados, principalmente carnes e lácteos, e ao conseqüente aumento da pressão sobre a cadeia produtiva desses alimentos. Ao mesmo tempo, os produtores vivenciam maior competição por recursos como terra, água e energia, além da necessidade de reduzir os efeitos negativos da produção sobre o ambiente, cujos reflexos são cada vez mais claros e conhecidos (TILMAN et al., 2001).

Há, conseqüentemente, um triplo desafio a ser encarado globalmente: combinar a rápida mudança na demanda por alimentos, oriunda de uma população maior e mais afluenta ao seu fornecimento, fazê-lo de forma ambiental e socialmente sustentável, e assegurar que a população mais pobre do mundo não sofra mais com a fome ou continue a ter dificuldades de acesso aos alimentos. Esse desafio requer mudanças no modo como os alimentos são produzidos, armazenados, processados, distribuídos e acessados (CONWAY, 1997). Assim, o objetivo não é mais apenas maximizar a produtividade, mas otimizar um cenário muito mais complexo de produção, com resultados ambientais e sociais justos. Inovações envolvem tanto a agricultura e pecuária tradicionais quanto as avançadas, assim como o contínuo

desenvolvimento de melhores medidas de controle químicas, agronômicas e agroecológicas (GODFRAY et al., 2012).

A sustentação do mercado global de alimentos de origem animal depende da confiança dos consumidores em relação à qualidade e segurança dos alimentos, com produtos livres de níveis perigosos de contaminantes, incluindo os químicos. Tais contaminantes podem advir de muitas fontes, como contaminantes naturais, contaminantes ambientais ligados à produção e industrialização, e fármacos utilizados para ajudar a garantir a saúde animal (SAEGERMAN et al., 2006).

O uso de medicamentos veterinários em animais destinados à produção é uma prática agropecuária amplamente empregada para a prevenção de surtos de doenças e para a redução do número de indivíduos doentes. Em países líderes na produção de carne e leite, como o Brasil (ESTADOS UNIDOS, 2009), o consumo destes medicamentos na pecuária bovina cresce ano após ano.

Anti-helmínticos são um dos grupos de medicamentos veterinários mais utilizados em todo o mundo, na profilaxia e tratamento de infecções por parasitas em animais de produção. O controle de infecções por nematóides, cestóides e trematódeos, além dos ectoparasitas, em animais produtores de alimentos é essencial para a manutenção da saúde animal e da viabilidade financeira dos produtores primários de carne (COOPER et al., 2012).

Cerca de 1.300 medicamentos veterinários apresentam registro no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) para uso na bovinocultura brasileira. Entre estas formulações, 119 contêm lactonas macrocíclicas (LM), sendo 63 com ivermectina, 54 com abamectina, uma com doramectina e uma com eprinomectina (SINDAM, 2012). Estas moléculas são um dos compostos ativos mais comuns aplicados como medicamentos veterinários para animais de produção (FERNÁNDEZ-ALBA et al., 2007; INOUE et al., 2009). Podem ser administrados ao gado por via parenteral ou *pour-on* (BRABANDER et al., 2009). Esses fármacos são utilizados para o combate de nematódeos e ectoparasitas e representam a classe de medicamentos com maior movimentação comercial, apresentando um faturamento anual médio de 825 milhões de reais desde 2004 (SINDAM, 2012).

Embora beneficiem economicamente a indústria e o comércio especializado, o alto faturamento desses medicamentos veterinários pode estar associado ao uso

indiscriminado e/ou ao não cumprimento de medidas que visam à garantia da segurança alimentar da população e que, combinado a outros fatores, contribuem para a permanência dos seus resíduos nas matrizes como leite, fígado e músculo (RUBENSAM, 2010). Nos últimos anos, tem havido uma crescente preocupação com a presença de resíduos de medicamentos veterinários em matrizes alimentares de origem animal (BRABANDER et al., 2009).

Um perigo adicional, advindo da utilização generalizada de qualquer fármaco, é o risco de desenvolvimento de parasitas com resistência aos tratamentos com as drogas disponíveis. A resistência aos medicamentos anti-helmínticos foi relatada há alguns anos em ovinos (WILLIAMS, 1997). Cepas de nematóides resistentes a ivermectina agora são relatados em bovinos (EL-ABDELLATI et al., 2010) e há sugestões de resistência de cepas do nematódeo causadoras de oncocercose em humanos (OSEI-ATWENEBOANA et al., 2007). A situação é agravada pelo fato de alguns desses agentes anti-helmínticos possuírem propriedades toxicológicas, tais como teratogenicidade e embriotoxicidade, neurotoxicidade, propriedades hiperplásicas e de mutagenicidade (DANAHER et al., 2010).

Em adição aos temores de desenvolver resistência aos medicamentos, a ocorrência de resíduos químicos na carne é motivo de preocupação para a indústria da carne nos contextos de segurança do consumidor e de marketing (COOPER et al., 2012). Incidentes envolvendo níveis inaceitáveis de tais contaminantes têm o potencial para graves repercussões sobre a saúde animal, a saúde humana e a atividade econômica. Quando ocorrem tais incidentes de contaminação, é crucial que os contaminantes sejam identificados e o âmbito da contaminação definido de modo a que os produtos não saudáveis possam ser retirados do mercado e os consumidores possam estar confiantes na segurança dos produtos que permanecem disponíveis (FILIGENZI et al., 2011).

2.2 O Caso das avermectinas

Em decorrência do caso de detecção de excesso de cobre em carne importada dos EUA pelo México, ocorrido em 2008, o USDA emitiu, em abril de 2010, um relatório afirmando que o programa nacional para controle de resíduos não

atendia sua missão, que seria a de monitorar os alimentos quanto à presença de resíduos prejudiciais. Essa confessa conclusão deu-se porque o programa não estabelecia limites para muitas das substâncias perigosas, como cobre e dioxina, resultando em carnes contendo excesso dessas substâncias sendo normalmente distribuídas no comércio. O relatório listava cinco substâncias e suas potenciais consequências à saúde, sendo uma dessas substâncias a ivermectina, esclarecendo sobre sua neurotoxicidade. Como medidas de controle, o relatório recomendava a expansão da lista de substâncias a serem testadas, o aprimoramento da metodologia de amostragem para a detecção de resíduos, a determinação de meios mais eficientes de aprovação de novos métodos de detecção de resíduos e o estabelecimento de limites de tolerância para resíduos adicionais (ESTADOS UNIDOS, 2010).

Quase simultaneamente, as autoridades sanitárias da União Européia, visando proteger a saúde dos consumidores quanto à exposição em potencial de alimentos com resíduos, agregada a preocupações sobre a toxicidade de alguns desses medicamentos, determinaram a avaliação do uso desses medicamentos veterinários nas cadeias produtivas e o estabelecimento confiável dos seus períodos de carência (DAESELEIRE et al., 2004; DANAHER et al., 2006). Adicionalmente, deliberaram pelo estabelecimento de limites máximos de resíduos (LMR) para as avermectinas nos tecidos de espécies produtoras de alimentos, que foram compilados no Regulamento 37/2010 da Comissão (COOPER et al., 2012). Baseados nas informações toxicológicas, os LMR das avermectinas foram fixados entre 10µg/kg e 500µg/kg para tecidos da espécie bovina.

Níveis não conformes de ivermectina foram inicialmente detectados pelos Estados Unidos, que utilizam o LMR de 10µg/kg (equivalente a 10 partes por bilhão ou ppb). Em 2010, foram 23 casos de violação em produtos cárneos exportados pelo Brasil para este país, colocando as exportações brasileiras sob atenção negativa da mídia internacional. Em novembro de 2011, em audiência na Comissão de Agricultura da Câmara dos Deputados, o presidente da ABIEC (Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes) relatou que os frigoríficos exportadores brasileiros acumulavam prejuízo de 104 milhões de dólares só em decorrência da rejeição de cargas por parte dos Estados Unidos, devido à presença

de resíduos de medicamentos antiparasitários à base de avermectina acima dos limites tolerados pelas autoridades norte-americanas (AGÊNCIA ESTADO, 2011).

A União Europeia possui o Sistema de Alerta Rápido da Comissão Europeia para Gêneros Alimentícios e Alimentos para Animais para comunicar os achados laboratoriais de contaminantes acima das concentrações permitidas em alimentos humanos e rações. Desde 2000 havia poucos relatos de resíduos de compostos com propriedades antiparasitárias (COOPER et al., 2012), entretanto, em 2010, com as exportações brasileiras sob a mira norte-americana, surge também um novo problema, com 19 notificações de resíduos de avermectinas em carne importada do Brasil, primeiramente notificada pela Itália e, em seguida, por outros países (EC, 2010).

Os resíduos foram encontrados em carne cozida congelada que seria utilizada no processamento de produtos enlatados. Na ocasião, por não haver definição de LMR em carne pela Comunidade, a Itália rejeitou vários carregamentos por níveis muito abaixo de $10\mu\text{g}/\text{kg}$ até que, a pedido da Comissão, foi emitido parecer às autoridades competentes informando que $20\mu\text{g}/\text{kg}$ poderia ser usado como um nível de ação, abaixo do qual as remessas poderiam ser consideradas como conformes (COOPER et al., 2012).

Antes da definição desse limite, sete notificações foram relatadas com níveis abaixo do LMR estabelecido e uma muito acima. No entanto, 11 notificações se seguiram até o final de 2010, com resultados acima do LMR (EC, 2010). As amostras de carne bovina brasileira incluíam concentrações não-conformes no intervalo de $20\mu\text{g}/\text{kg}$ a $1.359\mu\text{g}/\text{kg}$, sugerindo o uso de preparações de ivermectina fora dos termos da licença do produto (COOPER et al., 2012).

Apesar da base de argumentação ser a proteção à saúde pública, apenas um trabalho evidenciou que a ivermectina é capaz de induzir genotoxicidade e citotoxicidade em células mamíferas expostas *in vitro* (células CHO-K1 – *Chinese hamster ovary*) (MOLINARI et al., 2009). Por outro lado, foi concluído por diversos grupos de pesquisadores que os antiparasitários não representariam um perigo significativo devido a suas propriedades físico-químicas (BURG et al., 1979; EGERTON et al., 1979; CHABALA et al., 1980; CAMPBELL et al., 1983; TAKAHASHI et al., 2002; KITA et al., 2007). Molinari et al. (2010) compilou

resultados de diversos autores, nenhum dos trabalhos demonstrou que ivermectina e abamectina induziram *in vitro* ou *in vivo* mutações genéticas tanto em células bacterianas e mamíferas, em nenhuma concentração, tanto com ou sem ativação metabólica. Não há evidência concreta de efeito clastogênica com diferentes concentrações testadas tanto *in vitro* como *in vivo*. Os dois fármacos foram negativos em vários bioensaios de genotoxicidade.

2.3 Avermectinas

Em 1979, um grupo de pesquisadores do Instituto Kitasato, do Japão, liderado pelo Dr. Satoshi Omura, com o apoio do laboratório de pesquisa Merck Sharp & Dohme (atualmente Syngenta Crop Protection AG), apresentaram os resultados das atividades antiparasitárias do produto da fermentação do actinomiceto NRRL 8165, isolado do solo da província de Kawana, localizada na cidade japonesa de Ito. Nesse trabalho, o fermentado foi fracionado e um grupo de substâncias nomeadas de *avermectins* (*a*=sem, *verm*=verme, *ect*=ectoparasitas e *ins*=produtos farmacêuticos) ou avermectinas foi identificado nas frações de maior atividade. A partir desse momento, foi dado ao micro-organismo NRRL 8165 o nome de *Streptomyces avermectilis*. Os extratos de cada fração foram aplicados em ratos infectados com *Nematospiroides dubius* e, como resultado, não foram observadas a formação de ovos e de larvas no intestino dos animais, sugerindo alta atividade contra a proliferação deste endoparasita (BURG et al., 1979).

Em seguida, Miller et al. (1979) apresentaram o resultado da separação cromatográfica dos componentes do extrato ativo da cultura do *S. avermectilis*, sendo identificados quatro componentes majoritários, A₁, A₂, B₁ e B₂. Durante alguns anos estas substâncias foram estudadas e, como resultado, foi verificada a maior atividade biológica para a estrutura B₁, composta pelas frações B_{1a} (cerca de 80%) e B_{1b} (cerca de 20%), às vezes referida como avermectina B₁, outras vezes referida como abamectina (ALBERS-SCHÖNBERG et al., 1981).

A atividade biológica das avermectinas desafiou os pesquisadores à busca por novas substâncias com propriedades semelhantes, porém mais efetivas e com espectro de ação superior ao da abamectina. O primeiro resultado desse desafio foi

a descoberta de um derivado químico da abamectina, chamado de ivermectina, em 1981 (SHOOP et al., 1995), enquanto em 1985, o então laboratório Merck Sharp & Dohme lança no mercado a primeira forma farmacêutica de abamectina (PITTERNA et al., 2009). Em 1988, o laboratório Pfizer lança no mercado um produto tendo como princípio ativo a doramectina, uma avermectina obtida por uma variante genética do *S. avermitilis* (MCKELLAR; BENCHAOUI, 1996). Já em 1996, a aminoavermectina denominada eprinomectina foi desenvolvida nos laboratórios da Merck (SHOOP et al., 1996). No ano de 1997, passa a ser comercializada a avermectina emamectina, sob chancela do laboratório Syngenta. Outras formas derivadas das avermectinas foram desenvolvidas para atender às diferentes especificações do mercado e necessidades médicas e veterinárias, ou ainda estavam sendo estudadas (PITTERNA et al., 2009).

2.3.1 Propriedades das avermectinas

As avermectinas são substâncias com estruturas químicas pertencentes ao grupo das lactonas macrocíclicas. Apresentam uma estrutura cíclica principal composta por 16 elementos, incluindo o grupamento éster, que confere a classificação de lactona. Também possuem um espiroacetal e um anel benzofurânico como subestruturas, além da presença de um dissacarídeo (bis-oleandrose) (RUBENSAM, 2010).

O *S. avermitilis* produz naturalmente uma série de avermectinas homólogas identificadas como A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} e B_{2b}. As substâncias do conjunto A se diferenciam das do conjunto B pela presença de um grupamento metoxila na posição C-5, ao invés de um grupamento hidroxila. Quanto às subclassificações 1 e 2, a e b, referem-se à presença de uma ligação dupla entre C-22 e C-23 para 1 e à presença de um grupamento hidroxila no C-23 para 2 e, por fim, à presença de um grupamento s-butil em a e um grupamento isopropil em b (DANAHER et al., 2006).

Três desses componentes A_{2a}, B_{1a} e B_{2a} são os principais produtos da fermentação. No entanto, B_{1a} mostrou maior atividade do que os outros homólogos. Após a purificação do caldo de fermentação, apenas os isômeros B₁ permaneceram em grandes quantidades. Os homólogos B_{1a} e B_{1b} têm atividades quase idênticas,

mas B_{1a} é produzido em quantidades muito maiores que B_{1b}. Como resultado, avermectina B₁ (genericamente conhecida como abamectina) é a avermectina mais importante produzida naturalmente (DANAHER et al., 2006).

A partir da abamectina são produzidas outras formas de avermectinas. Com a hidrogenação dos carbonos C-22 e C-23 da abamectina obtem-se a ivermectina. A eprinomectina é obtida pela adição do grupamento acetilamino no C-4" e a emamectina pela adição do grupamento metilamino no C-4" (SHOOP et al., 1996). Já, a doramectina é produzida pela fermentação do mutante genético *Streptomyces avermectilis bkd*, na presença do ácido ciclohexanocarboxílico e apresenta hidrocarboneto ciclohexano no C-25 (CROOP et al., 2000).

A ivermectina mantém excelente atividade antiparasitária (típica para avermectinas B₁) e toxicidade mais baixa (típica para as avermectinas B₂). A especificação para a maioria das avermectinas é normalmente definida como sendo superior a 80% B_{1a} e menos de 20% B_{1b} (DANAHER et al., 2006).

De forma geral, todas as lactonas macrocíclicas possuem massas moleculares elevadas e altos valores de coeficientes de partição (K_{OW}), que as caracterizam como substâncias lipofílicas (MUSHTAQ et al., 1996). A diferença de lipofilicidade entre as lactonas macrocíclicas é atribuída basicamente aos seus diferentes grupamentos químicos em sítios específicos. A lipofilicidade é uma das propriedades físico-químicas mais importantes das lactonas macrocíclicas, pois a velocidade de absorção das substâncias lipofílicas por um organismo é diretamente proporcional aos seus coeficientes de partição. As variações, por vezes pequenas, no entanto, podem desencadear importantes e significativas alterações na eficácia e atuação das lactonas macrocíclicas, proporcionando maior ou menor disponibilidade no organismo animal (ONG et al., 1996).

Seus efeitos endoectocidas são atribuídos às suas afinidades pelos canais de cloretos mediados pelos neurotransmissores glutamato dos seres invertebrados e ácido γ -aminobutírico (GABA) de alguns invertebrados e vertebrados. Basicamente, baixas concentrações das lactonas macrocíclicas potenciam os efeitos dos neurotransmissores glutamato e GABA, aumentando o fluxo dos íons de cloro na membrana celular. Em altas concentrações, elas mesmas abrem os canais de cloro ligados aos receptores do GABA e do glutamato (KÖHLER, 2001). Somado a isso,

podem promover o bloqueio do bombeamento da faringe e levar o parasita à morte por falta de alimentação. As lactonas macrocíclicas são absorvidas via oral, no caso de parasitas hematófagos, ou são absorvidas passivamente, no caso de nematódeos gastrointestinais (MCKELLAR; BENCHAOUI; 1996).

O metabolismo das lactonas macrocíclicas em tecidos de animais está bem descrita. De forma geral, a fração de medicamento absorvida pelo animal entra no sistema circulatório e permanece em equilíbrio, ora formando um complexo com as lipoproteínas de alta densidade (HDL), junto com os demais solutos lipofílicos como o colesterol, ora sendo absorvida por tecidos presentes durante o transporte. Grande parte desses complexos é levada para o fígado, via transporte reverso do colesterol (BASSINI et al., 2004).

Tem sido demonstrado que os fármacos originais são os principais resíduos encontrados em tecidos e, como resultado, fármacos originais são os marcadores de resíduos mais adequados. Resíduos de lactonas macrocíclicas são encontrados nos tecidos hepáticos e gordura em níveis mais elevados do que nos tecidos como os do rim e do músculo (DANAHER et al., 2006).

2.3.2 Depleção de resíduos de lactonas macrocíclicas em tecidos

A persistência de resíduos das lactonas macrocíclicas em tecidos animais depende da droga, da via de administração e da espécie animal. Lactonas macrocíclicas podem ser administradas em bovinos em *pour-on*, injeção subcutânea ou injeção intramuscular. Estudos demonstraram que resíduos de lactonas macrocíclicas são mais persistentes quando o produto é administrado por injeção subcutânea, quando comparado à aplicação *pour-on*. Como resultado, períodos de carência mais longos, na faixa de 34-45 dias, são necessários para garantir que os resíduos de lactonas macrocíclicas estejam abaixo dos limites máximos aceitáveis após a injeção subcutânea. Períodos de carência mais curtos são normalmente necessários para *pour-on*, em comparação com outras vias de administração. A ivermectina, moxidectina e eprinomectina, em formulações *pour-on*, têm períodos de carência de 28, 14 e 17 dias, respectivamente. Contudo, a doramectina é muito mais

persistente do que outras formulações *pour-on*, e um período de carência de 35 dias é necessário (DANAHER et al., 2006).

Chiu et al. (1990) estudaram as características de absorção, distribuição e eliminação da ivermectina em bovinos. Independentemente da via de administração (subcutânea ou intraruminal), os maiores níveis de resíduos foram verificados no tecido adiposo e no fígado, com meia vida de depleção de 6-8 e 4-5 dias, respectivamente. A concentração plasmática foi proporcional à dose administrada. Os autores verificaram que, também independentemente da via de administração, a rota de excreção foi pelas fezes, com valores menores do que 2% eliminados pela urina. Do total excretado, mais de 60% foi eliminado nos primeiros três dias após a dosagem.

Os principais metabólitos hepáticos da ivermectina são 24 hidróxi-metil-ivermectina, 3"-O-desmetil-H2B₁ e o componente H2B_{1b}. Entretanto, o principal resíduo encontrado nas fezes, urina, leite, bile e tecidos é o componente H2B_{1a} (WHO, 1991; ALVINERIE; GALTIER, 1995). Assim, estudos com compostos marcados têm indicado que o componente ivermectina B_{1a} é o resíduo de maior quantidade em todos os tecidos, em até 28 dias após a administração em bovinos. O componente B_{1b} é encontrado em menor quantidade, pois é metabolizado mais rapidamente (WILKINSON et al., 1985).

Dupuy et al. (1999) demonstraram que é limitado o grau de metabolismo hepático da ivermectina, o que acarreta a sua eliminação na forma inalterada, sendo sua eliminação de aproximadamente 90% da dose injetada. Estes resultados corroboram os verificados por outros autores como Alvinerie et al. (1999), Kadiri et al. (1999), que relataram a ivermectina ser pouco biotransformada pelo organismo, sendo excretada entre 80% e 90% de forma inalterada pelas fezes.

Schenck et al. (1992) relataram que os resíduos de ivermectina sofrem depleção muito lentamente nos animais. Os autores citam que a droga foi encontrada em fígado bovino em até 28 dias após a administração, enquanto Tway et al. (1981) verificaram presença de resíduos por período maior do que 28 dias após a administração. Schenck (1995) reportou que a lenta eliminação da ivermectina seria devida à sua elevada lipofilicidade.

2.3.3 Fatores que afetam a ocorrência de avermectinas em tecidos animais

a. Via e o modo de administração

Tem sido demonstrado que a via de administração das lactonas macrocíclicas afeta parâmetros farmacocinéticos, tais como a concentração máxima (C_{max}), o tempo de C_{max} (T_{max}), e meia-vida da droga. A meia-vida da ivermectina em bovinos, após administração por vias oral, subcutânea e tópica é de 2,7, 5,5 e 5,3 dias, respectivamente (WILKINSON et al., 1985; GAYARD et al., 1999).

b. A formulação do fármaco

O líquido utilizado na formulação do medicamento afeta a distribuição de ivermectina após a injeção subcutânea. Lo et al. (1985) demonstraram que a ivermectina era absorvida três vezes mais lentamente quando administrado em formol propileno glicol-glicerol, em comparação com uma formulação de base aquosa. Hayes (1994) descobriu que, quando a moxidectina foi administrada numa solução injetável de base aquosa, a taxa de absorção para a corrente sanguínea aumentou dramaticamente em comparação com as formulações à base de óleo.

c. Propriedades físico-químicas do fármaco

Valores de menores de C_{max} e mais longos de T_{max} foram observados para a moxidectina em comparação com ivermectina (HAYES, 1994). Concluiu-se que isto é devido ao fato da moxidectina ser 100 vezes mais lipofílica do que a ivermectina e acumular-se no tecido adiposo. Isto resulta num menor particionamento entre a gordura e o plasma e, conseqüentemente, na eliminação mais lenta dos resíduos do organismo. Em contraste, a eprinomectina é uma lactona macrocíclica polar, com uma menor associação com lipídios, o que resulta em uma meia-vida menor e valores mais elevados de C_{max}, comparativamente com outras lactonas macrocíclicas aplicadas topicamente em bovinos (ALVINERIE et al., 1999).

d. Condição corporal

Vários pesquisadores demonstraram que a condição corpórea (gordura contra tecido magro) possui influência sobre a farmacocinética da droga. No caso da ivermectina, meias-vidas mais longas foram observadas em espécies obesas, suínos e ovinos, em comparação com o gado bovino (HENNESSY; ALVINERIE, 2002). Craven et al. (2001) encontraram para suínos (animais magros contra animais gordos) que meias-vidas de eliminação mais curtas foram observadas para animais magros.

2.3.4 Monitoramento de resíduos de avermectinas em alimentos

Lactonas macrocíclicas não são extensivamente metabolizados e o marcador de resíduo é definido como o fármaco original (LIFSCHITZ et al., 2000). No caso de determinadas avermectinas, o resíduo marcador está mais especificamente definido como o homólogo B_{1a}. Fígado e gordura são normalmente escolhidos como os tecidos alvo para a monitorização, porque os resíduos são mais persistentes nestes tecidos e são os únicos que têm LMR definidos para todas as espécies animais (EC, 1990). Os LMR definidos para lactonas macrocíclicas em gordura e fígado são maiores do que em tecidos renais e musculares, indicando que a gordura e o fígado são os tecidos mais adequados para a análise de resíduos (DANAHER et al., 2006).

2.4 Cronologia da reação oficial do Brasil baseada nas legislações publicadas

Em decorrência do uso de pesticidas e drogas veterinárias, ou mesmo quando da ocorrência de acidentes envolvendo contaminantes ambientais, grande parte da segurança alimentar advém do controle de remanescentes residuais nos alimentos. O Brasil, detentor de extensa pecuária e um dos mais importantes atores do cenário comercial internacional, necessita desse controle, particularmente na atualidade, quando essa prática é uma necessidade acordada multilateralmente, ou mesmo uma condição precípua inerente à inocuidade dos alimentos, 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 (BRASIL, 1999).

No Brasil, foi instituído pela Portaria Ministerial nº 51, de 06 de maio de 1986, e readequado pela Portaria Ministerial nº. 527, de 15 de agosto de 1995, O Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal – PNCR, prevendo a adoção de Programas Setoriais para Carne - PCRC, Mel - PCRM, Leite - PCRL e Pescado – PCRP. A execução de suas atividades está a cargo da Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA) (BRASIL, 1999).

Atualmente, o referido Plano é denominado Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal – PNCRC/Animal, o qual constitui uma ferramenta de “Gerenciamento de Risco” com o objetivo de promover a garantia de qualidade do sistema de produção de alimentos de origem animal ao longo das cadeias produtivas (BRASIL, 2013b).

Os quatro pilares da avaliação de risco de segurança do alimento são a identificação do perigo, a avaliação da exposição, a caracterização do perigo e a caracterização do risco. Esses passos representam um processo sistemático para identificar consequências adversas e suas probabilidades decorrentes do consumo de alimentos que possam estar contaminados com patógenos microbiológicos, suas toxinas ou resíduos (LAMMERDING; FAZIL, 2000).

Os procedimentos executados no âmbito do PNCRC/Animal são compostos pela amostragem homogênea e aleatória das diversas matrizes e espécies animais monitoradas, bem como de análises laboratoriais realizadas nos laboratórios da Rede Nacional de Laboratórios Agropecuários. Atualmente, participam da coleta de amostras do PNCRC/Animal aproximadamente 3.500 estabelecimentos sob Serviço de Inspeção Federal (SIF), distribuídos no território nacional (BRASIL, 2013b).

Um dos conceitos do PNCRC/Animal é “Equivalência de Sistemas”, ou seja, os produtos exportados pelo Brasil devem atender aos requisitos de qualidade e inocuidade praticados pelos mercados importadores, conforme os preceitos dos acordos *Sanitary and Phytosanitary Measures* e parâmetros do *Codex Alimentarius*, de forma a prover reconhecimento e garantia mútuos (BRASIL, 2013b).

As análises de resíduos de avermectinas fazem parte do PNCRC, sendo seus resultados publicados anualmente em forma de compilado por meio de Instruções

Normativas. Em 2007, foram realizadas 239 análises, sendo que cinco resultaram acima do LMR (2,09%); em 2008 foram 211 análises, cinco acima do LMR (2,37%) e em 2009, 218 análises, nove acima do LMR (4,13%) (BRASIL, 2008; BRASIL, 2009; BRASIL, 2010a).

Na última década, o *Codex Alimentarius* introduziu o conceito de que os estabelecimentos produtores possuem a responsabilidade de garantir a qualidade higiênico-sanitária e tecnológica dos seus produtos, com um Sistema de Controle de Qualidade capaz de se antecipar à materialização dos perigos à Saúde Pública, oriundos desde a criação dos animais até as eventuais contaminações após a fabricação dos alimentos (BRASIL, 2010b).

Esse novo quadro abrange a responsabilidade da indústria pelo monitoramento de toda a cadeia alimentar, cujo objetivo é estabelecer um nível elevado de proteção da saúde dos consumidores, bem como o atendimento a requisitos acordados com os países terceiros relacionados a práticas realizadas nas propriedades rurais (BRASIL, 2010b).

Em consonância com esta linha de raciocínio, diversos autores citam que o plano APPCC não é capaz de atuar em etapas da cadeia primária no que concerne a implantação de medidas que promovam a segurança alimentar; logo, existe a necessidade da utilização de outros programas que sejam pré-requisitos à implementação deste plano, para que se obtenham as medidas necessárias para estabelecer a política de segurança alimentar (BRASIL, 2010b).

Na prática, isto reflete no envolvimento da indústria em conscientizar o produtor a controlar o uso dos medicamentos aplicados durante a criação dos animais e a respeitar os respectivos períodos de carência, e em evitar a utilização de drogas veterinárias que são proibidas no Brasil ou nos países importadores dos produtos oriundos desta matéria-prima (BRASIL, 2010b).

Diante deste cenário e das recorrentes detecções de violações de limites de resíduos de avermectinas em produtos termoprocessados fizeram-se necessárias novas medidas de controle a serem adotadas parte pelo MAPA e, grande parte, pelas indústrias frigoríficas. Muitas destas ações foram publicadas pelo Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal (DIPOA) por meio de Ofícios Circulares e estão sumarizadas no quadro 1.

Quadro 1. Legislações publicadas após os casos de detecções de violações aos limites de resíduos de avermectinas em produtos termoprocessados exportados, até o ano de 2013.

Documento	Data Publicação	Assunto
Ofício Circular 452/2010/CGPE/DIPOA	13 de Maio 2010	Determinação da necessidade dos estabelecimentos produtores de carne bovina reforçarem a aplicação dos programas de pré-requisitos ao APPCC, no que tange a execução das Boas Práticas de Manejo durante a criação de animais destinados ao abate. (BRASIL, 2010b)
Ofício Circular 008/2010/CGPE/DIPOA	27 de maio de 2010	Comunicação da suspensão temporária a todos os estabelecimentos habilitados a produção, certificação e embarque, de matérias-primas cárneas e produtos a base de carnes destinados à exportação para os Estados Unidos (BRASIL, 2010c)
Ofício Circular 016/2010/DIPOA	04 de julho de 2010	Orientação aos estabelecimentos habilitados à obtenção de matéria-prima e aqueles autorizados à fabricação e exportação de produtos termoprocessados aos Estados Unidos da América, a efetuarem revisão e revalidação do plano APPCC, enfocando os perigos químicos e as medidas adotadas. A revisão dos Planos APPCC deveria prever a promoção de uma política contínua e sistemática de educação sanitária do produtor rural para orientação do uso de medicamentos veterinários no que tange ao respeito de prazos de carência; documentos que acompanhem os animais destinados ao abate e que provejam as garantias necessárias quanto ao correto uso de medicamentos veterinários e respeito aos períodos de carência; procedimentos para avaliação do cumprimento das Boas Práticas de Manejo pelos produtores de animais; procedimentos de amostragem das matérias-primas a serem utilizadas na fabricação de produtos termoprocessados e procedimentos de análises de produto final (BRASIL, 2010d).
Ofício Circular 018/2010/DIPOA	15 de junho de 2010	Definição da etapa de recepção de animais como um ponto de controle – PC e, portanto, o seu monitoramento (procedimento) e as respectivas medidas corretivas devem estar previstas nos programas de pré-requisitos (BRASIL, 2010e).
Ofício Circular 21/2010/DIPOA/SDA	13 de julho de 2010	Estabelecimento que os planos APPCC e programas de pré-requisitos dos estabelecimentos de abate deveriam ser implementados pelas empresas e gerar resultados, que seriam avaliados pelo DIPOA e então encaminhados ao FSIS, para que fosse possível autorizar o restabelecimento da produção e à certificação para os EUA.

A avaliação dos resultados da implementação dos programas foi realizada através das auditorias da Coordenação de Habilitação e Certificação (CCH) e dos resultados do programa de verificação, mediante a pesquisa de resíduos de avermectinas em músculos dos animais abatidos nos estabelecimentos habilitados à exportação para os Estados Unidos.

Determinação que os resíduos que já tivessem sido detectados deveriam ser tratados nos planos como de alta probabilidade de ocorrência e, nos estabelecimentos de abate, a etapa de recepção de animais deveria ser tratada como um ponto crítico de controle - PCC nos estabelecimentos onde tenha ocorrido qualquer detecção de resíduos de medicamentos veterinários nos anos de 2009 e 2010, considerando-se as detecções do PNCRC, de análises de produtos ou matérias-primas do estabelecimento ou análises efetuadas por autoridades de países importadores (BRASIL, 2010f).

Memo 745/2010 CGPE/DIPOA	14 de julho de 2010	<p>Informativo que o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão (MHLW) intensificou a frequência de inspeção e monitoramento dos produtos cárneos termoprocessados de bovinos provenientes do Brasil, devido à detecção, nos Estados Unidos, de ivermectina em níveis superiores ao padrão norte-americano. O LMR para ivermectina adotado pelo Japão foi de 10µg/kg para músculo, rins e outras partes; 40 µg/kg para gordura e 100 µg/kg para fígado. A autoridade sanitária do Japão também alertou que, em caso de reincidência, 100% das cargas de carne bovina termoprocessada e de subprodutos oriundas do Brasil seriam inspecionadas (BRASIL, 2010g).</p>
-----------------------------	------------------------	--

Ofício Circular 589/2010/CGPE/ DIPOA	15 de julho de 2010	<p>Informativo que o Serviço da Comissão da União Europeia orientou que produtos com detecções acima de 20µg/kg em músculo seriam considerados não conformes (BRASIL, 2010h).</p>
--	------------------------	---

Ofício Circular 022/2010/DIPOA	23 de julho de 2010	<p>Publicação do programa oficial de análise de avermectinas em amostras de músculo bovino (BRASIL, 2010i).</p>
-----------------------------------	------------------------	---

Ofício Circular 027/2010/DIPOA	20 de agosto de 2010	<p>Publicação dos resultados da primeira etapa do Programa Oficial de análise de avermectinas, em que não se detectou nenhuma violação do limite máximo de 10µg/kg estipulado para a matriz músculo. Houve, entretanto, 16 detecções de resíduos de avermectinas abaixo do limite</p>
-----------------------------------	-------------------------	---

Ofício Circular 127/2010/CHC/C GPE/DIPOA	20 de agosto de 2010	estipulado (BRASIL, 2010j). Orientação que os estabelecimentos exportadores para os Estados Unidos deveriam aplicar cartas de controle de processo para avaliar os resultados de monitoramento das avermectinas no gado bovino destinado ao abate (BRASIL, 2010l).
Ofício Circular 139/2010/CHC/C GPE/DIPOA	30 de agosto de 2010	Instituição da apresentação de resultados de análise de resíduos de ivermectina em produtos acabados – termoprocessados como pré-requisito à certificação das exportações para os Estados Unidos após a revogação das suspensões. As análises deveriam ser realizadas aplicando a mesma metodologia do FSIS, ou seja, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) (BRASIL, 2010m).
Ofício Circular 196/2010/CHC/D IPOA	21 de setembro de 2010	Estabelecimento que, adjunto a implantação do PCC químico, os estabelecimentos de abate de bovinos fornecedores de matéria prima selecionassem animais acompanhados com as cartas de garantias validadas pelas equipes dos controles de qualidade, mantivessem política de seleção de fornecedor, realizassem testes para pesquisa de ivermectina em músculo coletado durante o abate, realizassem auditorias em propriedades rurais, entre outros requisitos (BRASIL, 2010n).
Ofício Circular 198/2010/CHC/C GPE/DIPOA	22 de setembro de 2010	Determinação que a colheita das amostras de produtos acabados – termoprocessados seria de responsabilidade do SIF e que deveriam ser enviadas somente para os laboratórios que constam da rede de credenciados pela Coordenação de Apoio Laboratorial. Aditamento da Circular 139/2010/CHC/CGPE/DIPOA (BRASIL, 2010o).
Ofício Circular 036/2010/DIPOA	21 de outubro de 2010	Publicação da comunicação do Japão sobre duas novas violações do LMR em produtos do Brasil, o que desencadeou inspeção de 100% das cargas. Diante do exposto, de forma a evitar novas ocorrências e a eventual necessidade de suspensão das exportações ao Japão, informaram que a certificação de produtos cárneos termoprocessados àquele país ficaria condicionada à apresentação, pela empresa, de laudo laboratorial de análise do lote do produto acabado, realizado em conformidade com os respectivos programas de autocontrole das mesmas (BRASIL, 2010p).

Ofício Circular 44/2010/DIPOA	24 de dezembro de 2010	Comunicação da revogação da suspensão temporária da produção e certificação de matérias-primas cárneas e produtos a base de carnes destinados à exportação para os EUA (BRASIL, 2010q).
Ofício Circular 45/2010/DIPOA	28 de dezembro de 2010	Publicação da autorização do FSIS à internalização de produtos cuja certificação fosse efetuada a partir de 28/12/2010. Comunicação que o subprograma exploratório especial para avermectina em músculo de bovinos seria mantido no PNCRC de 2011, sendo que tais amostras somente seriam obtidas dos estabelecimentos habilitados aos EUA (BRASIL, 2010r).
Instrução Normativa SDA Nº 6	25 de fevereiro de 2011	Publicação dos resultados do PNCRC/Animal referentes ao exercício do ano de 2010. Foram realizadas 195 análises de fígado de bovinos em abate, com três resultados acima do LMR (1,54%); e 406 análises em músculo, com nenhum resultado acima do LMR (BRASIL, 2011a).
Ofício Circular 573/2011	31 de agosto de 2011	Publicação da atualização dos níveis de resíduos de ivermectina em músculo para a União Europeia, baseada na Notificação Nº 2010.0795-add05 – RASFF – Sistema de Alerta Rápido para os Gêneros Alimentícios e Alimentos para Animais, sendo recomendada a adoção de nível de 30ppb em músculo, acima do qual seria considerado não conforme. Revogação da circular 589/2010 (BRASIL, 2011b).
Instrução Normativa SDA Nº48	28 de dezembro de 2011	Determinação da proibição, em todo o território nacional, do uso em bovinos de corte criados em regime de confinamentos e semi-confinamentos, de produtos antiparasitários que contenham em sua formulação princípios ativos da classe das avermectinas, cujo período de carência ou de retirada descrito na rotulagem seja maior que 28 dias. A proibição prevista se aplica também ao uso em bovinos de corte criados em regime extensivo, na fase de terminação (BRASIL, 2011c).
Instrução Normativa SDA Nº 07	04 de abril de 2012	Publicação dos resultados do PNCRC/Animal referentes ao exercício do ano de 2011. Quanto às amostras de bovinos em abate, foram realizadas 301 análises de fígado, sendo que seis apresentaram resultados acima do LMR (1,99%); e 301 análises de músculo, com nenhum resultado acima do LMR (BRASIL, 2012a).

Ofício Circular 474/2012/DIPOA	25 de janeiro de 2012	Informativo que o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão informou que a frequência de monitoramento seria reduzida para 30% do volume de produtos cárneos provenientes do Brasil. Alertou, no entanto, que havendo alguma violação do LMR, seria retomada a frequência de inspeção de 100% das cargas (BRASIL, 2012b).
Instrução Normativa SDA Nº 7	27 de março de 2013	Publicação dos resultados do PNCR/Animal referentes ao exercício do ano de 2012. Foram realizadas 156 análises de fígado de bovinos em abate, com quatro resultados acima do LMR (2,56%); e 309 análises em músculo, com dois resultados acima do LMR (0,65%) (BRASIL, 2013a)
Instrução Normativa Nº 13	30 de maio de 2014	Determinação da proibição da fabricação, manipulação, fracionamento, comercialização, importação e uso de produtos antiparasitários de longa ação que contenham como princípio ativo as lactonas macrocíclicas (avermectinas) para uso veterinário e suscetíveis de emprego na alimentação de todos os animais e insetos. Ficam suspensos os registros concedidos aos produtos acabados para uso veterinário (BRASIL, 2014).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia do conjunto de medidas mitigatórias do programa de autocontrole para resíduos de avermectinas.

3.2 Objetivos Específicos

- Verificar a frequência da ocorrência de violação ao limite máximo de resíduo de avermectinas em amostras individuais de músculo e em amostras coletivas (*pool*) de fígado;
- Verificar o comportamento dos resultados das análises de avermectinas em amostras individuais de músculo e em amostras coletivas (*pool*) de fígado ao longo dos meses;
- Comparar os resultados das análises de avermectinas em amostras individuais de músculo e em amostras coletivas (*pool*) de fígado entre os estados de origem das propriedades rurais.
- Comparar os resultados das análises de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado entre categoria animal; entre sistema de terminação dos animais– confinamento ou a pasto e por adesão ou não ao sistema de rastreabilidade nacional – Sisbov – Trace.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Amostragem

Os abates ocorreram entre os meses de julho de 2010 a dezembro de 2013, sob as mesmas condições higiênico-sanitárias, em diferentes plantas frigoríficas habilitadas à exportação, todas pertencentes a uma mesma empresa. Os animais abatidos foram provenientes de propriedades rurais distribuídas em cinco estados do Brasil, Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Mato Grosso do Sul (MS), Mato Grosso (MT) e São Paulo (SP).

Para a pesquisa de resíduos de avermectinas, foram coletadas amostras de músculo e de fígado durante o processo de abate, totalizando 81.565 amostras individuais de músculo e 77.056 de fígado.

Todos os lotes de animais abatidos durante o período de coleta foram amostrados. O número de animais definidos para a composição da amostra seguiu o plano de amostragem da Norma Brasileira (NBR) 5426 – Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos - aprovada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), com nível especial de inspeção S1.

Tabela 1. Plano de amostragem do número de animais por lote de abate, seguindo ABNT NBR 5426, com nível especial de inspeção S1.

Número de Animais / Lote	Quantidade de Amostras
	Nível S1 de inspeção
0 a 50	2
51 a 500	3
501 a 1.200	5

4.2 Coleta das amostras

Matriz: tecido constituinte da amostra a ser analisada.

Lote: grupo de animais provenientes da mesma propriedade rural.

Matriz músculo: coletou-se uma porção de aproximadamente 200g de dianteiro da carcaça, composta por músculo da sangria, peito e gordura. As amostras foram analisadas individualmente.

Matriz fígado: coletou-se o lobo direito do fígado de cada animal, na quantidade de aproximadamente 400g. Cada lobo individual coletado foi subdividido em duas partes, sendo a primeira parte (200g) para amostra *pool* e a segunda parte (200g), para armazenamento de contraprova.

Para a matriz fígado, cada lote foi representado por um *pool* de amostras compostas por uma porção de tecido do fígado de cada animal amostrado. A união das porções individuais de cada animal do mesmo lote compôs a amostra única analisada.

As amostras individuais foram armazenadas em embalagens plásticas e identificadas com: número do SIF; data de abate; propriedade rural; número do lote; número de animais do lote; matriz de coleta e responsável pela coleta. Ficaram armazenadas congeladas até o momento dos testes, que foram realizados nos laboratórios das plantas frigoríficas.

A informação de município de origem das propriedades foi verificada no banco de dados da empresa, que é cadastrado de acordo com os documentos das propriedades, entre eles a Guia de Trânsito Animal (GTA). As informações de categoria animal, sistema de terminação (a pasto ou em confinamento) e tipo de manejo (adesão ao sistema nacional de rastreabilidade Sisbov – Trace) foram obtidas das informações de compra dos animais e rastreabilidade dos lotes abatidos, também do sistema informatizado da empresa.

4.3 Determinação quantitativa de avermectinas através do método ELISA

O método aplicado para quantificação de resíduos do grupo das avermectinas (Abamectina, Doramectina, Eprinomectina, Ivermectina e Moxidectina), em matriz de fígado e músculo, foi o ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) utilizando-se o kit para avermectinas – ELISA AV 3477, seguindo as orientações do fabricante *Randox Laboratories Limited*.

O método baseia-se num ensaio competitivo indireto, sendo que a droga alvo – avermectina – encontra-se revestindo as cavidades das placas. Durante a análise, a amostra é adicionada juntamente com o anticorpo específico primário para a droga alvo. Se há presença de avermectinas na amostra, há competição pelo anticorpo, impedindo, desse modo, a ligação do anticorpo com a droga revestida nas placas. O anticorpo secundário, marcado com uma enzima peroxidase, mira o anticorpo primário que está complexado com a droga revestida sobre os poços da placa. A intensidade da cor resultante, após a adição do substrato, tem uma relação inversa com a concentração alvo na amostra.

4.3.1 Preparo das amostras

Amostras de fígado: eram pesados 5g de fígado homogeneizado e 5g de Óxido de Alumínio neutro em tubo de 50mL, aos quais se adicionaram 10mL de acetonitrila, agitando-se em vortex por 60 segundos. Acrescentava-se $0,5 \pm 0,05$ g de cloreto de sódio e $2 \pm 0,05$ g de sulfato de magnésio anidro e agitava-se vigorosamente para prevenir a aglomeração. Adicionavam-se 4mL de hexano e agitava-se em vortex por 60 segundos. As amostras eram centrifugadas por 12 minutos a 4000rpm. Transferiram-se 2mL da fase inferior do centrifugado acetonitrila para um tubo de ensaio e adicionaram-se 250 μ l de dimetil-sulfóxido (DMSO), promovendo a evaporação até a secagem, em temperatura de 65°C.

A amostra era reconstituída com 750 μ l de solução tampão diluída e agitada em vortex por no mínimo dois minutos. Dessa mistura, 200 μ l eram diluídos em 200 μ l de solução tampão, seguindo-se a agitação em vortex por dois minutos.

Amostras de músculo: eram pesados 5g de músculo homogeneizado e 5g de Óxido de Alumínio neutro em tubo de 50mL. Adicionavam-se 10mL de acetonitrila, agitando em vortex por 60 segundos. Após banho-maria entre 55-60°C por 10 minutos, para garantir a fusão da gordura e facilitar a extração dos compostos das avermectinas, adicionava-se $0,5 \pm 0,05$ g de cloreto de sódio e $2 \pm 0,05$ g de sulfato de magnésio anidro e agitava-se vigorosamente em vortex, por um minuto, para prevenir a aglomeração. Após centrifugação por 12 minutos a 4000rpm, 5mL do

sobrenadante eram transferidos para um tubo, promovendo-se a secura por evaporação com auxílio de fluxo de gás a 65°C.

A amostra era resuspendida em 1mL de solução tampão com agitação em vortex por 2 minutos. Em 200µl da amostra eram adicionados 300µL de solução tampão de lavagem diluída, agitando-se em vortex por um minuto.

4.3.2 Procedimento da Reação ELISA

Após a adição das amostras, as placas eram cobertas com selo adesivo e incubadas por uma hora, em temperatura ambiente (15°C a 25°C) e na ausência de luz. Em seguida, a placa era invertida para dispensar o líquido, lavada por seis vezes com solução tampão de lavagem e seca. Acrescentavam-se 125µl da solução de substrato e levava-se à incubação por 20 ± 2 minutos, em temperatura ambiente (15° a 25°C), na ausência de luz. Adicionavam-se 100µL da solução de parada e realizava-se a leitura utilizando o filtro de 450nm.

4.3.3 Determinação da curva padrão e interpretação dos resultados

Foram calculadas as absorbâncias médias das soluções padrões, controles e amostras e os valores de absorbância das soluções padrões plotados na base \log_{10} (concentração padrão). As concentrações dos controles e das amostras foram lidas a partir da curva padrão.

4.3.4 Compilação dos resultados

Os resultados das análises laboratoriais para resíduos de avermectinas foram compilados em tabela única com as demais informações dos lotes de abate: número do SIF; data de abate; propriedade rural; município e estado da propriedade rural; proprietário; número de animais do lote; matriz de coleta; categoria animal; sistema de terminação e tipo de manejo.

Para as análises realizadas com a matriz músculo, quando apresentaram resultados com detecção, foi registrado apenas o resultado de maior valor da análise individual do lote.

4.3.5 Avaliação dos resultados

Os resultados foram interpretados como “não detectado”, “detectado” ou “positivo<LMR” e “violado” ou “positivo>LMR” de acordo com os limites de LMR estabelecidos pelo *Codex Alimentarius* e exigências dos países importadores, de acordo com a matriz de coleta.

Para a matriz músculo, adotou-se o LMR de 10µg/kg utilizado e exigido pelos Estados Unidos, por não haver limite estabelecido para esta matriz pelo *Codex Alimentarius*. As amostras que apresentaram resultados menor ou igual a 5µg/kg foram considerados como “não detectado”, devido ao limite de detecção do método; com resultados acima de 5µg/kg e inferior a este LMR foram consideradas “detectado” ou “positivo<LMR”; e igual ou superior a este LMR foram consideradas como “violado” ou “positivo>LMR”.

Para a matriz fígado, adotou-se o LMR estabelecido pelo *Codex Alimentarius* de 100µg/kg. Devido à utilização de *pool* de amostras, considerou-se o fator de diluição do resíduo no *pool* e, por isso, os resultados foram multiplicados pelo número de animais amostrados (de acordo com a tabela NBR com nível S1 de inspeção) para então serem comparados ao LMR de 100 µg/kg. De forma semelhante, as amostras que apresentaram resultado menor ou igual a 5µg/kg foram considerados como “não detectado”, devido ao limite de detecção do método; com resultados acima de 5µg/kg e inferior a este LMR foram consideradas “detectado” ou “positivo<LMR”; e igual ou superior a este LMR foram consideradas como “violado” ou “positivo>LMR”.

4.4 Estatística

Os resultados das análises de resíduos de avermectinas nas matrizes músculo e fígado foram submetidos ao programa estatístico EpiInfo 7.1.3 (Epi Info™),

2013) e utilizado intervalo de confiança a 95% pelo Teste Qui-Quadrado. Para as análises, foram comparados os resultados em porcentagens entre violados e não violados e detecção e não detecção, entre as diferentes categorizações.

4.5 Ações de extensão rural realizadas junto aos produtores

4.5.1 Envio e Recebimento da Carta de Garantia do Produtor

Foi adotado, a partir da publicação do Ofício Circular 016/2010/CGPE/DIPOA (BRASIL, 2010c), o envio e recebimento de uma carta com informações sobre a aplicação de produtos veterinários no lote de animais encaminhado ao abate, denominada de Carta de Garantia do Produtor.

A empresa envia o documento através do motorista no momento da busca dos animais para o abate. O produtor deve preenchê-la, informando se foi administrado algum produto veterinário durante a fase de terminação, se sim, o produto utilizado, período de carência e se o mesmo foi cumprido. Deve assiná-la e entregar ao motorista que retorna com o documento para o frigorífico.

No frigorífico, durante a etapa de recebimento de animais, um colaborador da empresa confere a Carta de Garantia do Produtor, confrontando as informações com os demais documentos da propriedade. Se o documento estiver preenchido corretamente, o lote de animais está apto a ser direcionado a mercados que possuem controle de resíduos de avermectinas. Caso o produtor não envie a Carta de Garantia ou a mesma apresente alguma não conformidade de preenchimento, o lote de animais não pode ser direcionado a produção para estes mercados.

4.5.2 Visitas a propriedades rurais

As propriedades rurais que apresentaram resultado de análise de resíduo de avermectinas em amostra coletada durante o abate acima do LMR foram visitadas pela equipe técnica da empresa.

Durante a visita, foram avaliadas as práticas de manejo sanitário empregadas na propriedade, seguindo um *checklist* que inclui os questionamentos:

- A propriedade possui acompanhamento de um médico veterinário responsável pela adequação do calendário sanitário, prescrição de medicamentos veterinários e auxílio com eventuais problemas da propriedade?
- Os medicamentos armazenados estão de acordo com as instruções do rótulo, em local adequado, seguro e bem iluminado? Existe uma pessoa responsável pelo local?
- Os funcionários foram treinados e capacitados por um profissional para realizar as tarefas usuais de manejo sanitário?
- Os funcionários têm conhecimento de boas práticas de aplicação de medicamentos?
- Os funcionários têm conhecimento do local correto de aplicação dos medicamentos nos animais?
- Animais enfermos são medicados?
- A propriedade possui local para alojar animais feridos, doentes ou que estejam recebendo tratamento veterinário (enfermaria)?
- As instruções dos medicamentos são seguidas rigorosamente? Lê e entende a bula de todos os medicamentos utilizados na propriedade?
- Possui registros de compra e administração de medicamentos?
- Atenta-se à validade dos produtos e compra de medicamentos idôneos?
- Os períodos de carência dos medicamentos são respeitados? Envia para o abate apenas animais que tenham cumprido rigorosamente o período de carência dos medicamentos?
- Os funcionários sabem as consequências de abater um animal que não tenha cumprido período de carência?
- Utiliza antibióticos apenas quando necessário? Quando necessário, quais são utilizados na propriedade?
- Utiliza antiparasitários e vermífugos na propriedade? Quais são os principais?
- Faz uso de produtos a base de avermectinas na propriedade?
- Não utiliza antiparasitários e vermífugos, com carência superior a 28 dias, nos bovinos na fase de terminação ? Se utilizar, quais são os principais?

- Tem conhecimento da Instrução Normativa Nº 13 de 30 de maio de 2014, do MAPA, que proíbe a fabricação, manipulação, fracionamento, comercialização, importação e uso de produtos antiparasitários de longa ação que contenham como princípio ativo as lactonas macrocíclicas (avermectinas) para uso veterinário e suscetíveis de emprego na alimentação de todos os animais e insetos?
- A propriedade possui um local adequado para descarte de animais mortos e carcaças?

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após os primeiros casos de violações internacionais em produtos cárneos exportados pelo Brasil com detecção de resíduos de avermectinas e a decisão do governo brasileiro de suspender temporariamente todos os estabelecimentos habilitados à produção, certificação e embarque de matérias-primas cárneas e produtos a base de carnes destinados à exportação para os Estados Unidos (BRASIL, 2010c), a empresa implantou, no início de julho de 2010, o programa de autocontrole para controle de contaminantes químicos. Primariamente este programa constitui da realização de visitas às propriedades rurais; exigência do fornecimento por parte do produtor rural de uma carta com informações sobre a aplicação de produtos veterinários no lote de animais encaminhado ao abate, denominada de carta de garantia do produtor; e realização de análises laboratoriais para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletadas durante o abate e em amostras de produtos termoprocessados acabados.

Os resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletadas durante o abate dos animais estão apresentados nas tabelas 3 e 4, em intervalos de acordo com as concentrações ($\mu\text{g}/\text{kg}$). A tabela 3 contém os dados de julho de 2010 a dezembro de 2011, com a matriz músculo, matriz definida por equivalência do LMR com o realizado pelos países importadores. A tabela 4 contém os dados de 2012 e 2013, com a matriz fígado, matriz alterada após a avaliação dos resultados dos anos anteriores, que apresentaram taxas de violações muito pequenas, e adoção do órgão de eleição para determinação do resíduo com LMR oficial estabelecido pelo *Codex Alimentarius*.

Como parte do programa de autocontrole de contaminantes químicos, a tratativa para os lotes de abate que apresentaram resultados das análises de resíduos de avermectinas acima do LMR é a segregação e não direcionamento das matérias-primas oriundas destes lotes a mercados que possuem controle deste resíduo e LMR pré-estabelecido.

Tabela 2. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo durante o período de julho 2010 a dezembro 2011, classificados em intervalos de acordo com as concentrações ($\mu\text{g}/\text{kg}$).

Concentração ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	2010		2011		TOTAL	
	Número	%	Número	%	Número	%
Não Detectado	21.230	97,45	57.551	96,27	78.781	96,59
5,1 a 10,0	257	1,18	1.374	2,30	1.631	2,00
10,1 a 20,0	179	0,82	462	0,77	641	0,79
20,1 a 30,0	40	0,18	159	0,27	199	0,24
30,1 a 40,0	17	0,08	65	0,11	82	0,10
40,1 a 50,0	9	0,04	54	0,09	63	0,08
50,1 a 60,0	14	0,06	32	0,05	46	0,06
60,1 a 70,0	5	0,02	8	0,01	13	0,02
70,1 a 80,0	1	0,00	11	0,02	12	0,01
80,1 a 90,0	2	0,01	7	0,01	9	0,01
90,1 a 100,0	4	0,02	10	0,02	14	0,02
100,1 a 200,0	12	0,06	16	0,03	28	0,03
200,1 a 300,0	5	0,02	8	0,01	13	0,02
300,1 a 400,0	3	0,01	2	0,00	5	0,01
400,1 a 500,0	1	0,00	6	0,01	7	0,01
>500,1	7	0,03	14	0,02	21	0,03
TOTAL	21.786	100,00	59.779	100,00	81.565	100,00

Tabela 3. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado durante o período de janeiro 2012 a dezembro 2013, classificados em intervalos de acordo com as concentrações ($\mu\text{g}/\text{kg}$).

Concentração ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	2012		2013		TOTAL	
	Número	%	Número	%	Número	%
Não Detectado	25.381	66,83	22.408	57,34	47.789	62,02
5,1 a 10,0	2	0,01	0	0,00	2	0,00
10,1 a 20,0	3.409	8,98	3.791	9,70	7.200	9,34
20,1 a 30,0	2.581	6,80	2.615	6,69	5.196	6,74
30,1 a 40,0	1.488	3,92	1.822	4,66	3.310	4,30
40,1 a 50,0	956	2,52	1.427	3,65	2.383	3,09
50,1 a 60,0	690	1,82	1.082	2,77	1.772	2,30
60,1 a 70,0	587	1,55	993	2,54	1.580	2,05
70,1 a 80,0	440	1,16	727	1,86	1.167	1,51
80,1 a 90,0	400	1,05	671	1,72	1.071	1,39
90,1 a 100,0	377	0,99	607	1,55	984	1,28
100,1 a 200,0	1.041	2,74	2.166	5,54	3.207	4,16
200,1 a 300,0	342	0,90	369	0,94	711	0,92
300,1 a 400,0	129	0,34	129	0,33	258	0,33
400,1 a 500,0	52	0,14	98	0,25	150	0,19
>500,1	104	0,27	172	0,44	276	0,36
TOTAL	37.979	100,00	39.077	100,00	77.056	100,00

Do total de 81.565 lotes analisados, 2.784 (3,41%) amostras de músculo acusaram a presença de resíduos de avermectinas em carcaças individuais de bovinos abatidos e, dessas, apenas 1.153 (1,41%) apresentaram valores excedentes ao LMR (Figura 1). A figura 3 evidencia as variações dos resultados positivos para a violação de resíduos de avermectinas durante 2010 e 2011. Tais resultados oscilaram entre $10\mu\text{g}/\text{kg}$ e $3.000\mu\text{g}/\text{kg}$ em 2010 e entre $10\mu\text{g}/\text{kg}$ e $2.294\mu\text{g}/\text{kg}$ em 2011.

Apesar do número de amostras de fígado analisado ser relativamente menor quando comparado ao total de amostras de músculo, sua representatividade em termos da monitoração do problema no abate é maior, pois cada amostra corresponde a um *pool* de número variável de animais amostrados de acordo com os lotes de abate. Assim, do total de 77.056 amostras analisadas, 47.789 (62,02%) não apresentaram resíduos de avermectinas. Portanto, dez vezes mais amostras apresentaram positividade para algum nível de resíduos, 29.267 (37,98%). Destas, 24.665 (32,01%) do total analisado apresentaram teores de resíduos inferiores ao LMR, enquanto 4.602 (5,97%) do total analisado foram superiores ao LMR (Figura 2). A oscilação dos resultados positivos para a violação de resíduos de avermectinas foi mais expressiva para esta matriz, variando de 100µg/kg a 7.371µg/kg em 2012 (Figura 4), e de 100µg/kg a 4.126µg/kg em 2013 (Figura 5).

Estes achados diferem dos encontrados pelo MAPA com as análises do PNCRC/Animal. Em 2010 foram realizadas 195 análises de fígado de bovinos em abate, com três resultados acima do LMR (1,54%); e 406 análises em músculo, com nenhum resultado acima do LMR (BRASIL, 2011a). Em 2011, a frequência de violação em amostras de fígado foi de 1,99%, em 301 análises, e não houve resultado acima do LMR para as 301 amostras com a matriz músculo (BRASIL, 2012a). Em 2012 foram realizadas 156 análises com a matriz fígado, com quatro resultados acima do LMR (2,56%); e 309 análises em músculo, com dois resultados acima do LMR (0,65%) (BRASIL, 2013a).

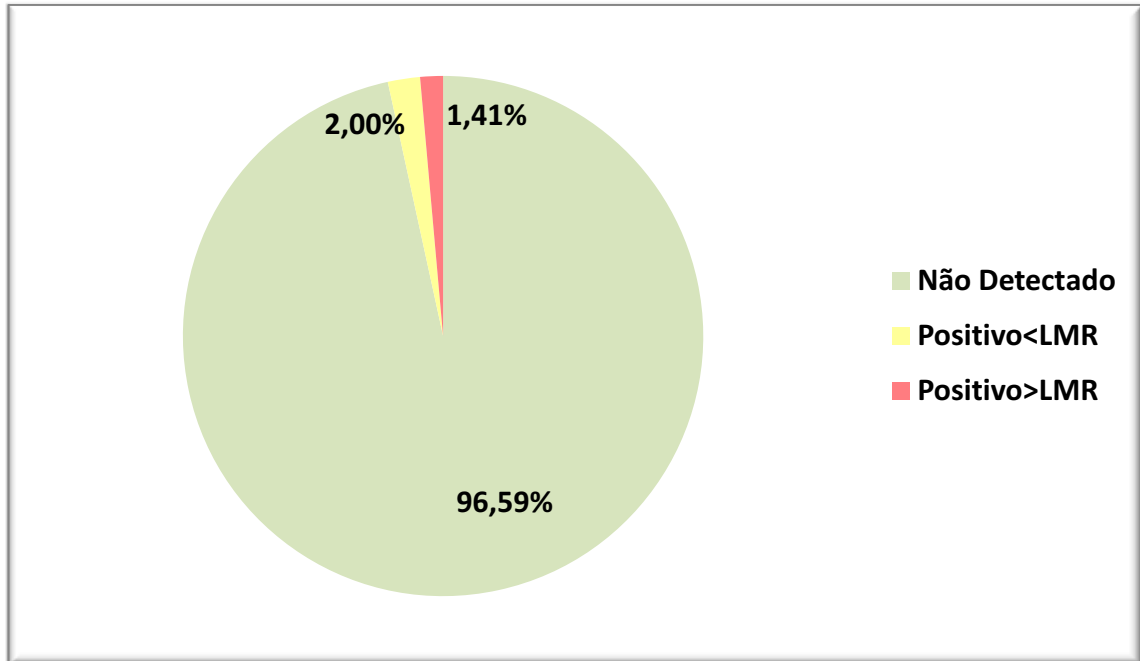


Figura 1. Distribuição dos resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo durante o período de julho 2010 a dezembro 2011, classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR.

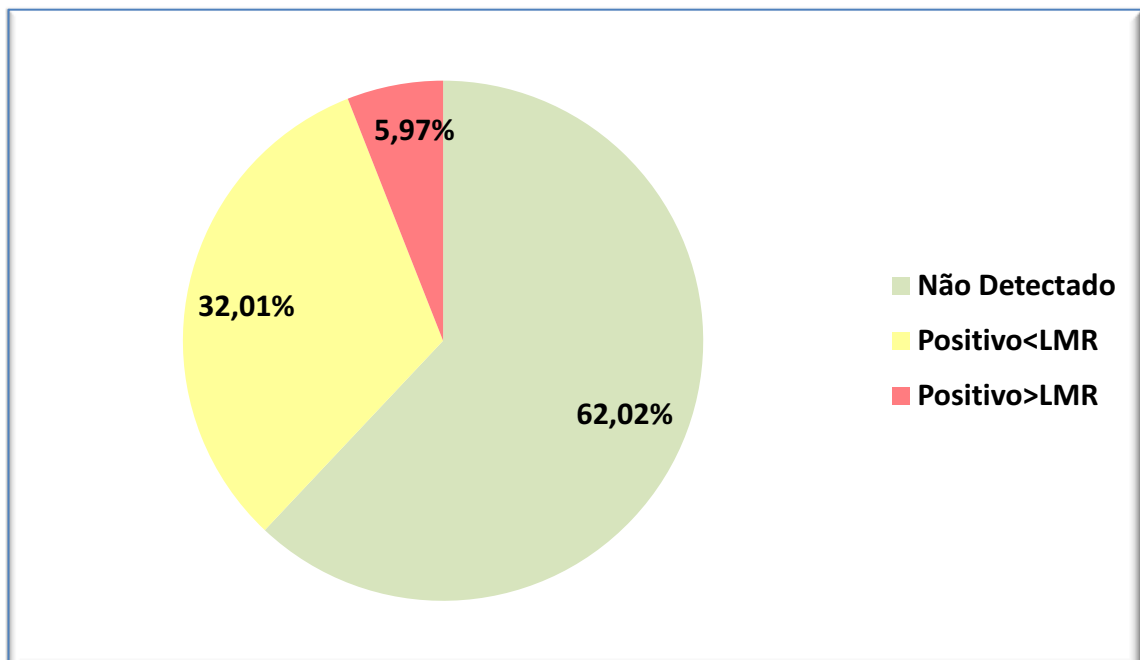


Figura 2. Distribuição dos resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado durante o período de janeiro 2012 a dezembro 2013, classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR.

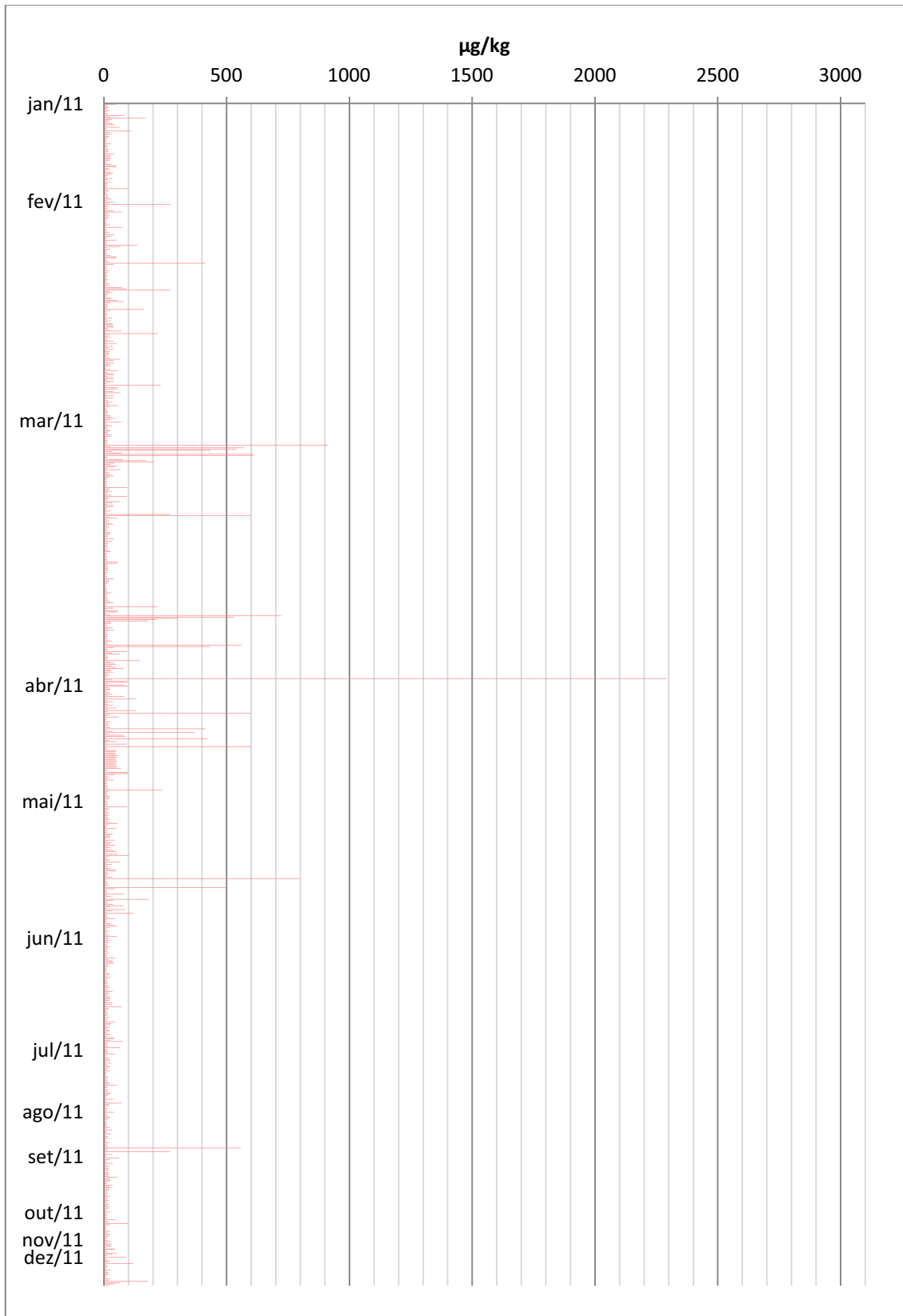


Figura 3. Distribuição dos casos de violação ao LMR (igual ou superior a 10µg/kg) de avermectinas em amostras individuais de músculo ao longo dos meses, entre julho de 2010 e dezembro de 2011.

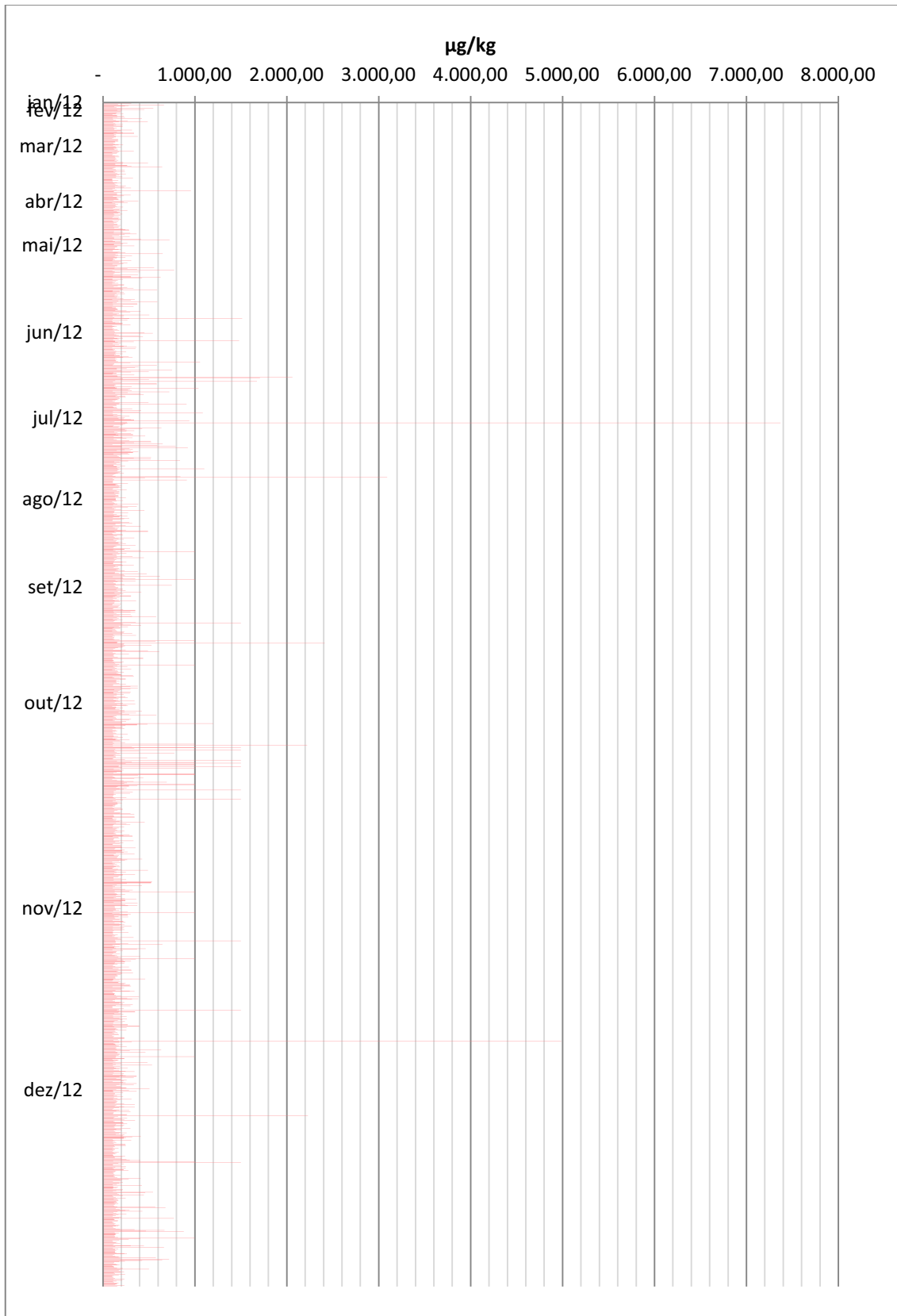


Figura 4. Distribuição dos casos de violação ao LMR (igual ou superior a 100µg/kg) de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado ao longo dos meses, entre janeiro e dezembro de 2012.

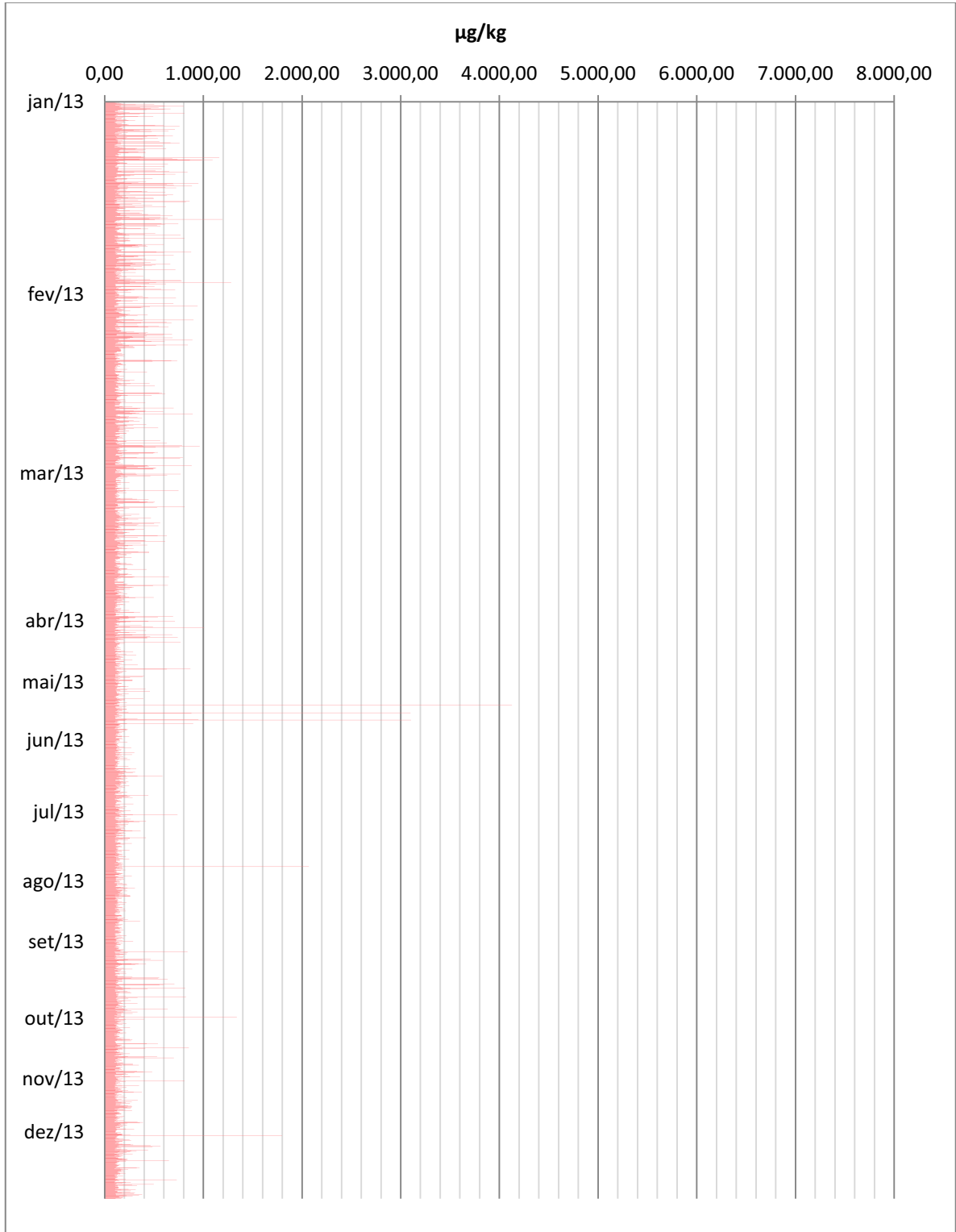


Figura 5. Distribuição dos casos de violação ao LMR (igual ou superior a 100µg/kg) de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado ao longo dos meses, entre janeiro e dezembro de 2013.

Isso significa que, do total amostrado no período, 5.755 lotes de bovinos abatidos foram segregados da pauta de exportação para países que requerem a análise de resíduos de avermectinas na carne e que têm valores de LMR pré-estabelecidos. Significa, de outro modo, que essa mesma carne foi desviada para o consumo interno ou destinada a países que não têm as mesmas exigências. Significaria, ainda, do ponto de vista da segurança para o consumo humano, uma maior concentração nos estoques remanescentes destinados a esses mercados. Entretanto, foi concluído por diversos grupos de pesquisadores que os antiparasitários não representariam um perigo significativo devido a suas propriedades físico-químicas (BURG et al., 1979; EGERTON et al., 1979; CHABALA et al., 1980; CAMPBELL et al., 1983; TAKAHASHI et al., 2002; KITA et al., 2007). Apenas Molinari et al. (2009) evidenciaram que a ivermectina é capaz de induzir genotoxicidade e citotoxicidade em células mamíferas expostas *in vitro* (células CHO-K1 *Chinese hamster ovary*). Também não há literatura sobre a frequência de resíduos em fígado e/ou músculo de animais, incluindo bovinos. A falta de literatura sobre estes dois pontos enfraquece o argumento de proteção à saúde pública utilizado pelos países importadores para rechaçar cargas de produtos termoprocessados brasileiros.

Um terceiro ponto que fragiliza esta argumentação é a ausência de LMR para a matriz músculo para ivermectina estabelecido pelo *Codex Alimentarius* e a não demonstração de equivalência de LMR de fígado para músculo ou a demonstração do cálculo para determinação do LMR para músculo. Este ponto é ainda mais questionável quando se verifica que a Comunidade da União Europeia passou a detectar resíduos em carne cozida congelada exportada pelo Brasil apenas após os casos de violação e rejeição de carregamentos pelos Estados Unidos, quando não havia nem mesmo definição de LMR em carne pela Comunidade. A Itália rejeitou vários carregamentos por níveis muito abaixo de 10µg/kg (COOPER et al., 2012), para então a Comunidade estabelecer o LMR de 20µg/kg em músculo (BRASIL, 2010h), que foi, um ano depois, alterado para 30µg/kg (BRASIL, 2011b).

Se, por um lado, estes pontos enfraquecem a justificativa com ótica de saúde pública, por outro, fomentam o questionamento dos rechaços ocorrerem por razões econômicas.

Verifica-se que de julho de 2010, logo após a constatação internacional do problema e de toda a sua repercussão na mídia, até dezembro de 2011, a detecção de resíduos em músculo se manteve sempre abaixo da cifra de 10,0% do total analisado, com uma fração também pequena de violações ao LMR (Figura 6). A detecção de resíduos abaixo do LMR variou de 0,16%, em outubro de 2010, a 5,81%, em junho de 2011, com média de 2,32% ao mês. Já a detecção de resíduos acima do LMR variou de 0,67%, em novembro de 2011, a 3,67%, em julho de 2010, com média de 1,50%.

Os resultados obtidos com a matriz fígado situaram o problema em outros patamares, com apenas 62,02% das amostras não detectadas para a presença de avermectinas. Ainda, de janeiro a agosto de 2012, o percentual de amostras positivas para alguma quantidade de avermectinas ficou abaixo de 30% do total de amostras analisadas, porém com percentuais pequenos de amostras excedentes ao LMR, variando entre 1,59% em fevereiro e 4,20% em agosto e média de 2,94% ao mês. Entretanto, a partir de setembro de 2012 e até o final do período amostrado, os percentuais de amostras positivas para resíduos de avermectinas foram superiores a 30,0% do total de amostras analisadas, variando entre 34,58% e 52,22%, com acréscimo significativo no percentual de amostras que excederam o LMR, com variação entre 4,62% e 11,13% e média mensal de 7,06% (Figura 7).

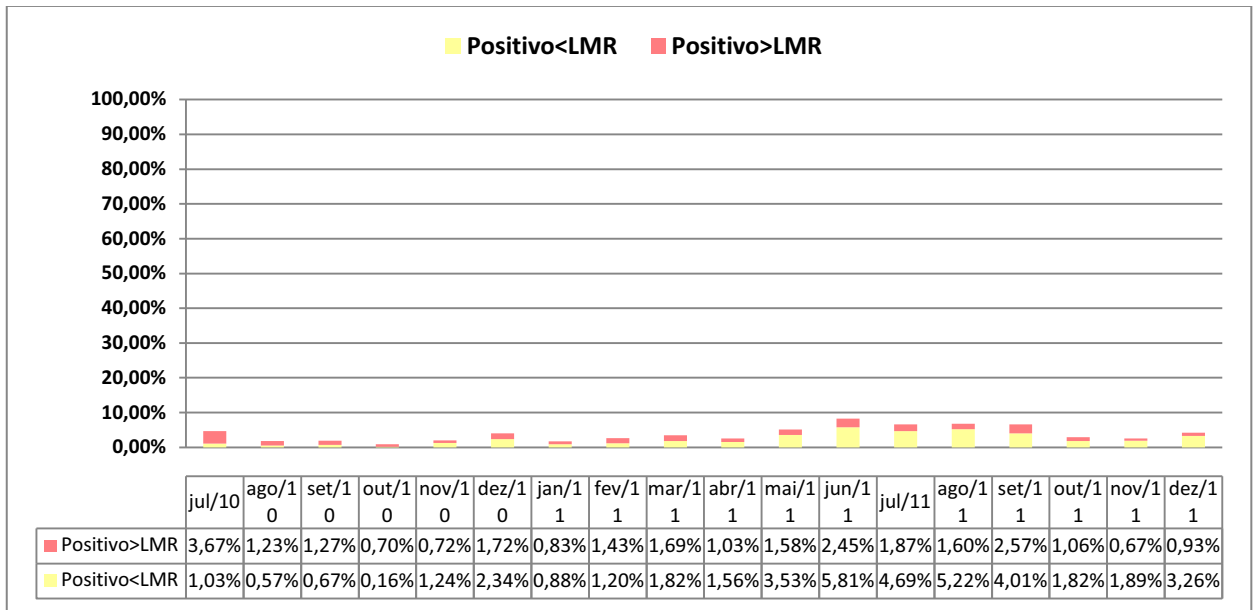


Figura 6. Ocorrência mensal da presença de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo e correspondentes percentuais de violações ao LMR para meses dos anos de 2010 e 2011.

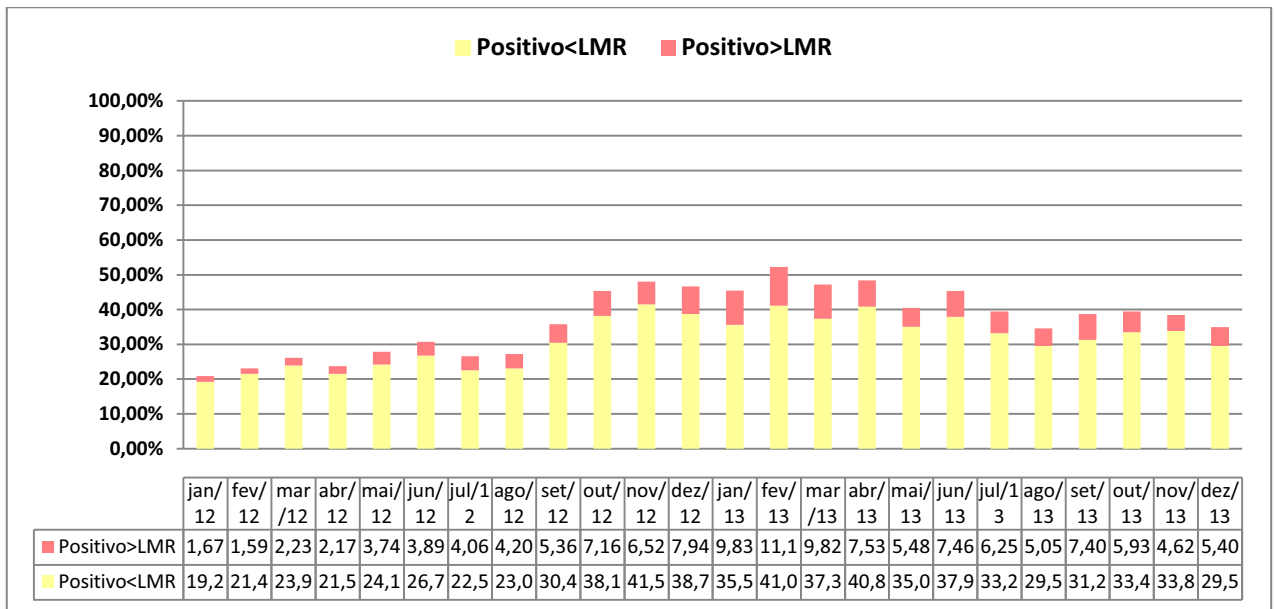


Figura 7. Ocorrência mensal da presença de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado e correspondentes percentuais de violações ao LMR para meses dos anos de 2012 e 2013.

Os resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e correspondentes percentuais, distribuídos mensalmente, estão representados nas tabelas 5 e 6.

Devido a tradicional pecuária brasileira, com criação extensiva e pouco manejo dos animais, uma prática amplamente utilizada é a de conciliar a aplicação de produtos veterinários, como antiparasitários, concomitante com a vacina obrigatória de febre aftosa, visando reduzir o número de vezes que os animais são levados ao curral de manejo e, conseqüentemente, minimizar o estresse dos animais. Com isso, uma teoria é de que, nos meses subsequentes as campanhas nacionais de vacinação de febre aftosa, que acontece na maioria dos estados em maio e novembro, a frequência da detecção de resíduos de avermectinas seria maior que nos demais meses do ano. Entretanto, observando as distribuições ao longo dos meses para as diferentes matrizes, não há uma constância nos meses de maiores ocorrências.

Para as análises de músculo, a maior frequência de violações ao LMR (2,59%) ocorreu em julho, com diferença estatística significativa para os demais meses. Para a matriz fígado, a distribuição foi diferente, sendo que o mês de janeiro apresentou a maior frequência (9,11%), seguido por fevereiro, outubro e setembro com 6,96%, 6,86% e 6,40%, sem diferença estatística significativa entre estes. Comparando as distribuições de 2012 e 2013, este último ano apresentou valores de frequências de violações maiores, com média mensal de 7,18% contra 4,14% do ano anterior.

Uma possível justificativa para esta distribuição é a demanda pelo uso de antiparasitários nas diferentes estações do ano. O mês de novembro é coincidente com o período de chuvas que leva ao aumento do número de ectoparasitas como carrapatos. Por esta razão, durante a campanha de vacinação deste mês geralmente são aplicados produtos de maiores concentrações e maiores períodos de ação do medicamento, chamados de “longa ação”. Estes antiparasitários também possuem maiores períodos de carência, inclusive superiores a dois meses, correspondente ao intervalo entre novembro e janeiro, mês de maior número de violações ao LMR.

Tabela 4. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo durante o período de 2010 e 2011 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR distribuídos mensalmente.

	Não Detectado		Positivo<LMR		Positivo>LMR		Total
	Número	%	Número	%	Número	%	Número
Janeiro	8.390	98,28	75	0,89 ^f	71	0,83 ^f	8.536
Fevereiro	10.608	97,35	131	1,22 ^{ef}	156	1,43 ^{cd}	10.895
Março	10.613	96,46	200	1,85 ^d	186	1,69 ^c	10.999
Abril	8.121	97,39	130	1,58 ^{de}	86	1,03 ^{def}	8.337
Mai	6.108	94,84	227	3,58 ^b	102	1,58 ^c	6.437
Junho	3.187	91,59	202	5,96 ^a	85	2,45 ^{ab}	3.474
Julho	4.109	94,09	141	3,32 ^{bc}	113	2,59 ^a	4.363
Agosto	4.930	96,09	128	2,53 ^c	71	1,38 ^{cde}	5.129
Setembro	5.351	96,63	93	1,71 ^{de}	92	1,66 ^{bc}	5.536
Outubro	4.184	98,32	35	0,83 ^f	36	0,85 ^{ef}	4.255
Novembro	6.496	97,89	92	1,40 ^{def}	47	0,71 ^f	6.635
Dezembro	6.684	95,87	177	2,58 ^c	108	1,55 ^{cd}	6.969

Porcentagens em uma mesma coluna e seguidas por uma mesma letra, não diferem entre si ao nível de 95% de significância pelo Teste Qui-Quadrado.

Tabela 5. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado durante o período de 2012 e 2013 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR distribuídos mensalmente.

	Não Detectado		Positivo<LMR		Positivo>LMR		Total
	Número	%	Número	%	Número	%	Número
Janeiro	3.227	52,76	1.989	38,13 ^{ab}	523	9,11 ^a	5.739
Fevereiro	4.631	58,00	2.498	35,04 ^{cd}	533	6,96 ^b	7.662
Março	4.838	60,76	2.386	33,03 ^{de}	478	6,21 ^{bc}	7.702
Abril	3.465	64,61	1.556	30,99 ^{ef}	231	4,40 ^d	5.252
Mai	4.183	64,94	1.837	30,51 ^f	287	4,55 ^d	6.307
Junho	3.695	60,97	1.866	33,56 ^d	322	5,47 ^{cd}	5.883
Julho	3.882	64,80	1.657	29,92 ^{fg}	309	5,28 ^{cd}	5.848
Agosto	4.240	67,55	1.628	27,74 ^g	290	4,71 ^d	6.158
Setembro	3.669	60,64	1.804	32,96 ^{de}	374	6,40 ^{bc}	5.847
Outubro	3.902	54,80	2.426	38,34 ^{ab}	466	6,86 ^b	6.794
Novembro	3.993	54,45	2.687	40,22 ^a	376	5,33 ^{cd}	7.056
Dezembro	4.064	57,48	2.331	36,45 ^{bc}	413	6,07 ^{bc}	6.808

Porcentagens em uma mesma coluna e seguidas por uma mesma letra, não diferem entre si ao nível de 95% de significância pelo Teste Qui-Quadrado.

Outra particularidade da pecuária brasileira é que, de maneira ampla, pode ser regionalizada em estados, em decorrência da busca por áreas com custo mais baixo e conseqüente migração para as diferentes regiões do país.

A expansão da produção de cana-de-açúcar no estado de São Paulo, com conseqüente elevação do custo da terra, levou à expulsão da pecuária extensiva e a necessidade de intensificação da produção, caracterizando este estado como de pecuária de terminação intensiva, em confinamentos. Já a fase de cria, que é realizada extensivamente e demanda por áreas maiores, com menores densidades animais, acabou migrando para áreas com menor valor da terra e custo de produção. Por esta razão, os pecuaristas que realizam este tipo de criação migraram inicialmente para o oeste, estados de Mato Grosso do Sul e Mato Grosso, e posteriormente para os estados no norte.

A produção de grãos é outro fator incentivador da produção intensiva, por isso o estado de Goiás também se caracteriza como de pecuária de terminação intensiva, em confinamentos.

Já o estado de Minas Gerais, tradicionalmente detentor da chamada bacia leiteira brasileira, ainda predomina o sistema de criação extensivo, com cria de animais para a produção de leite e abate de animais de descarte da produção.

Os resultados das análises para detecção de resíduos de avermectinas subdivididos por estado do município de origem das propriedades rurais estão apresentados nas tabelas 7 e 8.

Para as amostras de músculo, do total dos anos de 2010 e 2011, os estados de os estados de São Paulo e Minas Gerais apresentaram os maiores valores para a presença de resíduos de avermectinas, 6,25% e 5,75% respectivamente. Para São Paulo, 3,45% das amostras obtiveram resultado de detecção abaixo do LMR e 2,80% acima do LMR. Já Minas Gerais apresentou 3,14% das amostras com resultado de detecção abaixo do LMR e 2,61% acima do LMR (Figura 8).

Apesar das frequências de detecção para as amostras de fígado estarem em patamares mais elevados, os dois estados que apresentaram maiores resultados de detecção acima do LMR também foram Minas Gerais e São Paulo, com 11,44% e 10,07% respectivamente, seguido por Goiás, com 8,11% (Figura 9).

Tabela 6. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo durante o período de julho de 2010 a dezembro 2011 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e, correspondentes percentuais, subdivididas por estado do município de origem das propriedades rurais.

	Não Detectado		Positivo<LMR		Positivo>LMR		Total
	Número	%	Número	%	Número	%	Número
GO	18.252	96,10	418	2,24 ^b	316	1,66 ^b	18.986
MG	8.755	94,25	284	3,14 ^a	242	2,61 ^a	9.281
MS	31.662	97,11	619	1,92 ^b	316	0,97 ^c	32.597
MT	13.949	98,69	90	0,64 ^c	95	0,67 ^d	14.134
SP	6.163	93,75	220	3,45 ^a	184	2,80 ^a	6.567

Porcentagens em uma mesma coluna e seguidas por uma mesma letra, não diferem entre si ao nível de 95% de significância pelo Teste Qui-Quadrado.

Tabela 7. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado durante o período de janeiro 2012 a dezembro 2013 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e, correspondentes percentuais, subdivididas por estado do município de origem das propriedades rurais.

	Não Detectado		Positivo<LMR		Positivo>LMR		Total
	Número	%	Número	%	Número	%	Número
GO	9.428	51,16	6.480	40,73 ^b	1.404	8,11 ^b	17.312
MG	5.634	43,69	4.585	44,87 ^a	1.320	11,44 ^a	11.539
MS	20.735	70,66	7.358	26,19 ^e	913	3,15 ^d	29.006
MT	10.455	61,10	5.538	34,63 ^c	714	4,27 ^c	16.707
SP	1.537	58,52	704	31,41 ^d	251	10,07 ^a	2.492

Porcentagens em uma mesma coluna e seguidas por uma mesma letra, não diferem entre si ao nível de 95% de significância pelo Teste Qui-Quadrado.

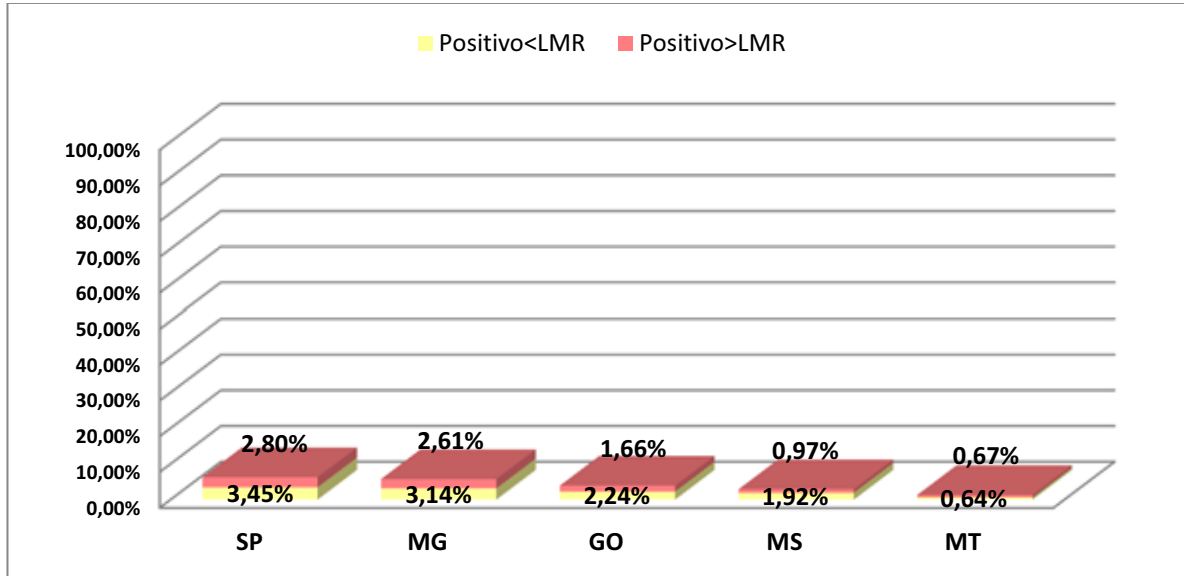


Figura 8. Ocorrência da presença de resíduos de avermectinas em amostras individuais de músculo e correspondentes percentuais de violações ao LMR para o total de amostras dos anos de 2010 e 2011, subdivididas por Estado de origem das propriedades rurais.

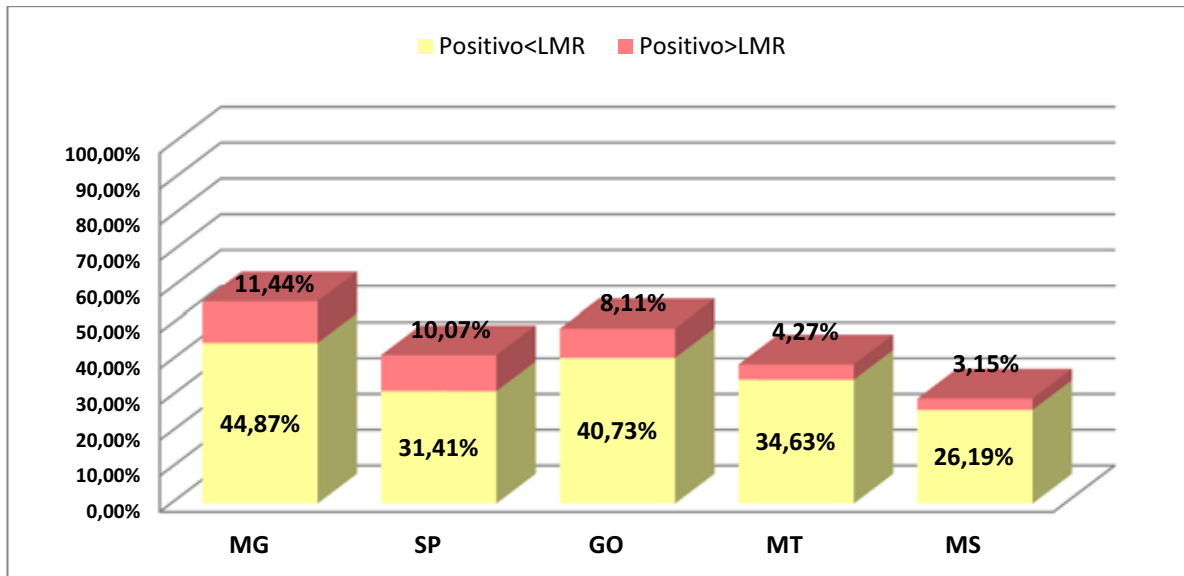


Figura 9. Ocorrência da presença de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado e correspondentes percentuais de violações ao LMR para o total de amostras dos anos de 2012 a 2013, subdivididas por Estado de origem das propriedades rurais.

Uma possível justificativa para o estado de Minas Gerais liderar o número de casos de amostras com detecção acima do LMR seria o abate de fêmeas adultas descartadas da produção leiteira. Rebanho este composto por animais de cruzamentos com raças europeias, mais susceptíveis a infestação por ectoparasitas, o que conseqüentemente demanda por maior uso de antiparasitários.

A tabela 9 apresenta os resultados das análises para detecção de avermectinas dos anos de 2012 e 2013, para a matriz fígado, subdivididos por categoria animal. A classe denominada vaca apresenta um alto índice de detecção, com 32,62% abaixo do LMR e 5,75% acima do LMR. Entretanto, estes valores são próximos aos valores apresentados pela classe denominada novilha, que representa as fêmeas jovens de produção da pecuária de corte, com 31,16% abaixo do LMR e 5,08% acima do LMR e sem diferença estatística significativa entre as classes. A categoria que apresentou maior frequência de detecção (47,66%) foi a de bois inteiros (não castrados), sendo que 39,60% das amostras apresentaram resultado de detecção abaixo do LMR e 8,06% acima do LMR (Figura 10).

Tabela 8. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado durante o período de janeiro 2012 a dezembro 2013 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e, correspondentes percentuais, subdivididas por categoria animal – novilho precoce castrado, boi castrado, novilho precoce inteiro, boi inteiro, novilha e vaca.

	Não Detectado		Positivo<LMR		Positivo>LMR		Total
	Número	%	Número	%	Número	%	Número
Boi Castrado	13.734	68,08	5.341	28,00 ^d	779	3,92 ^d	19.854
Boi Inteiro	17.324	52,34	11.360	39,60 ^a	2.513	8,06 ^a	31.197
Novilha	4.130	63,76	1.869	31,16 ^{bc}	321	5,08 ^{bc}	6.320
Novilho Precoce Castrado	1.093	67,05	458	29,53 ^{bcd}	55	3,42 ^d	1.606
Novilho Precoce Inteiro	520	68,39	205	28,28 ^{cd}	25	3,33 ^{cd}	750
Vaca	8.289	61,63	4.012	32,62 ^b	751	5,75 ^b	13.052

Porcentagens em uma mesma coluna e seguidas por uma mesma letra, não diferem entre si ao nível de 95% de significância pelo Teste Qui-Quadrado.

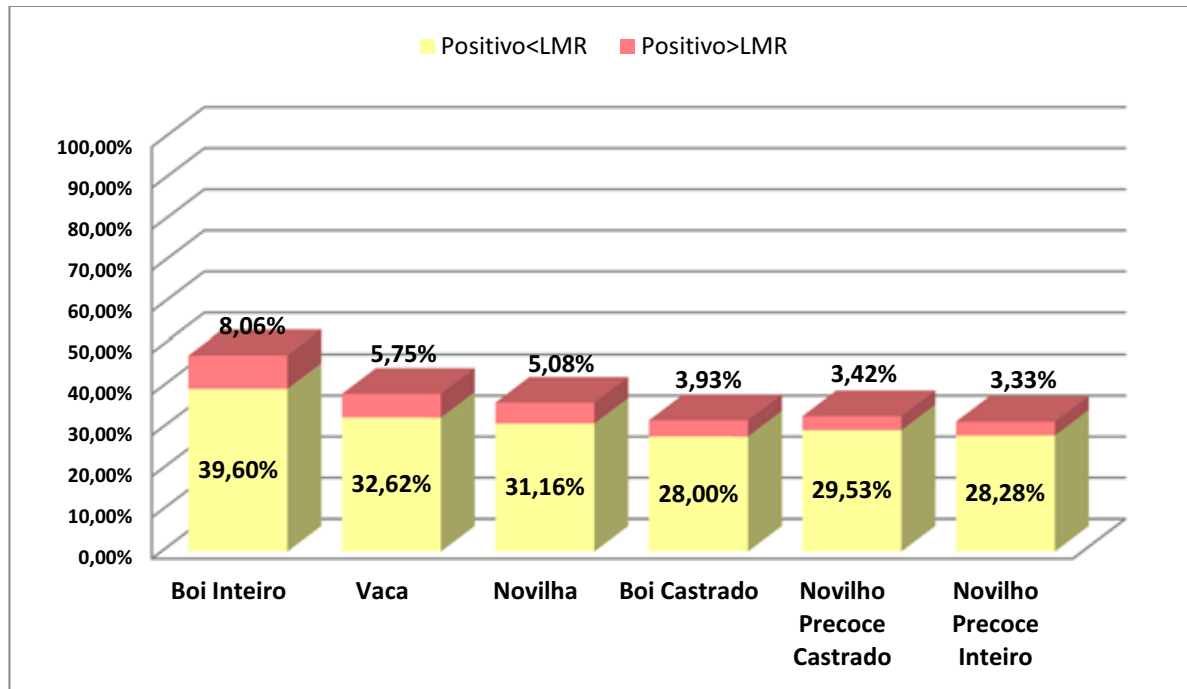


Figura 10. Ocorrência da presença de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado e correspondentes percentuais de violações ao LMR para o total de amostras dos anos de 2012 a 2013, subdivididas por categoria animal – novilho precoce castrado, boi castrado, novilho precoce inteiro, boi inteiro, novilha e vaca.

Os fatos de a classe boi inteiro apresentar os maiores valores de detecção, tanto abaixo quanto acima do LMR, e o estado de São Paulo ser o segundo maior em frequência de detecção acima do LMR, no mesmo período de 2012 e 2013, podem ser embasados pelo achado de maior positividade para resíduos de avermectinas em animais terminados em sistema de confinamento (Tabela 10). O sistema de terminação intensivo (confinamento) apresentou 7,55% de detecção de resíduos acima do LMR e 38,12% abaixo do LMR, enquanto que o sistema de terminação a pasto apresentou 5,87% e 33,35% respectivamente (Figura 11).

Tabela 9. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado durante o período de janeiro 2012 e dezembro 2013 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e, correspondentes percentuais, subdivididas por sistema de terminação dos animais – confinamento ou a pasto.

	Não Detectado		Positivo<LMR		Positivo>LMR		Total
	Número	%	Número	%	Número	%	Número
Confinado	5.886	54,33	3.626	38,12 ^a	777	7,55 ^a	10.289
Pasto	39.204	60,78	19.619	33,35 ^b	3.667	5,87 ^b	62.490

Percentagens em uma mesma coluna e seguidas por uma mesma letra, não diferem entre si ao nível de 95% de significância pelo Teste Qui-Quadrado.

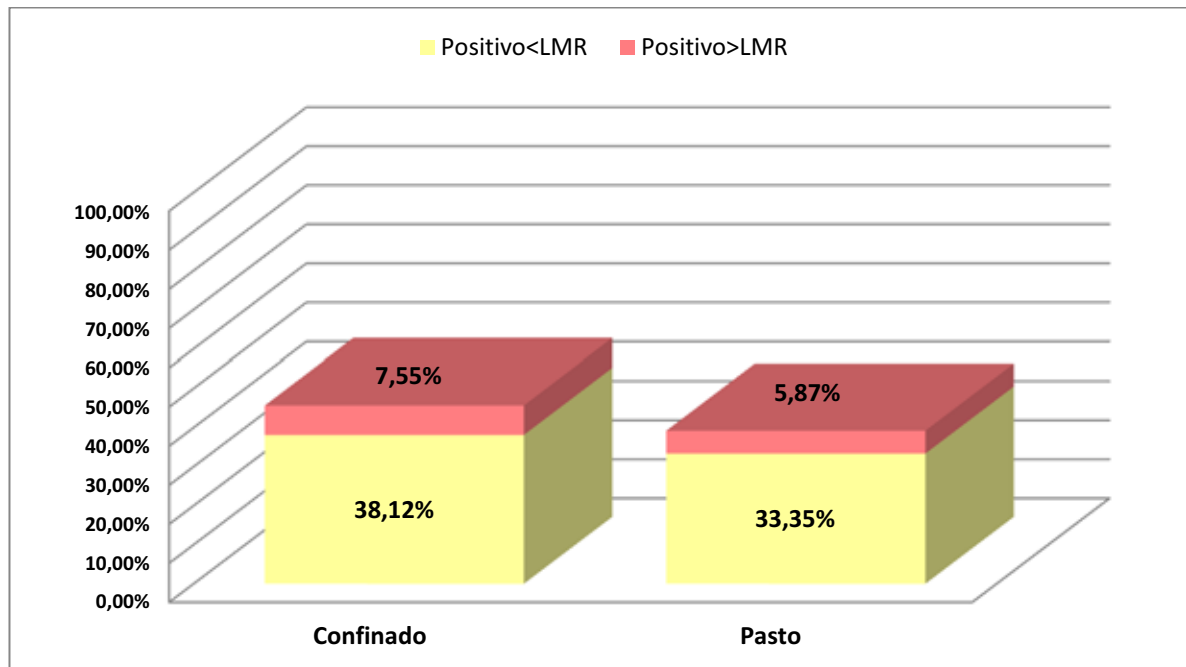


Figura 11. Ocorrência da presença de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado e correspondentes percentuais de violações ao LMR para o total de amostras dos anos de 2012 a 2013, subdivididas por sistema de terminação dos animais – confinamento ou a pasto.

Uma suspeita que poderia justificar a maior frequência de violação em confinamentos recai sobre a prática amplamente empregada de realizar manejos sanitários e de identificação dos animais logo quando desembarcados na propriedade e passam pelo curral. Por geralmente não ser sabido os manejos sanitários realizados nas propriedades de origem, a aplicação de antiparasitários,

que faz parte deste protocolo de entrada dos animais, pode estar ocorrendo como uma sobredose.

Grande número das propriedades que aderiram ao sistema nacional de rastreabilidade – Sisbov (Serviço brasileiro de rastreabilidade da cadeia produtiva de bovinos e bubalinos) e que pressupõe haver maior controle dos manejos sanitários, incluindo registros das aplicações de produtos veterinários e cumprimento dos seus períodos de carência, corresponde aos confinamentos. De fato, os animais classificados como rastreados – Sisbov – Trace apresentaram menor índice de amostras com detecção acima do LMR (4,78%), quando comparado aos animais não rastreados – não Trace (6,26%) (Tabela 11 e Figura 12).

Um dos requisitos do Sisbov é a identificação individual dos animais, no mínimo, 90 dias antes do abate. Por geralmente estas propriedades realizarem o manejo de identificação também como parte do protocolo de entrada dos animais na propriedade, animais de confinamentos Sisbov – Trace permanecem no mínimo 90 dias na propriedade enquanto em confinamentos não Trace este período tende a ser menor. Isto significa que a probabilidade da venda de animais para abate antes do término do cumprimento do período de carência é maior em confinamentos não rastreados do que em confinamentos rastreados – Trace, fato este que poderia corroborar o achado de maior índice de violação em animais não rastreados.

Tabela 10. Resultados obtidos nas análises para detecção de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado durante o período de janeiro 2012 e dezembro 2013 classificados em não detectados, positivos abaixo do LMR e positivos iguais ou acima do LMR e, correspondentes percentuais, subdivididas por adesão ou não ao sistema de rastreabilidade nacional – Sisbov – Trace - Não Trace e Trace.

	Não Detectado		Positivo<LMR		Positivo>LMR		Total
	Número	%	Número	%	Número	%	Número
Não Trace	40.392	59,85	20.710	33,89 ^a	4.081	6,26 ^a	65.183
Trace	4.698	60,17	2.535	35,05 ^a	363	4,78 ^b	7.596

Porcentagens em uma mesma coluna e seguidas por uma mesma letra, não diferem entre si ao nível de 95% de significância pelo Teste Qui-Quadrado.

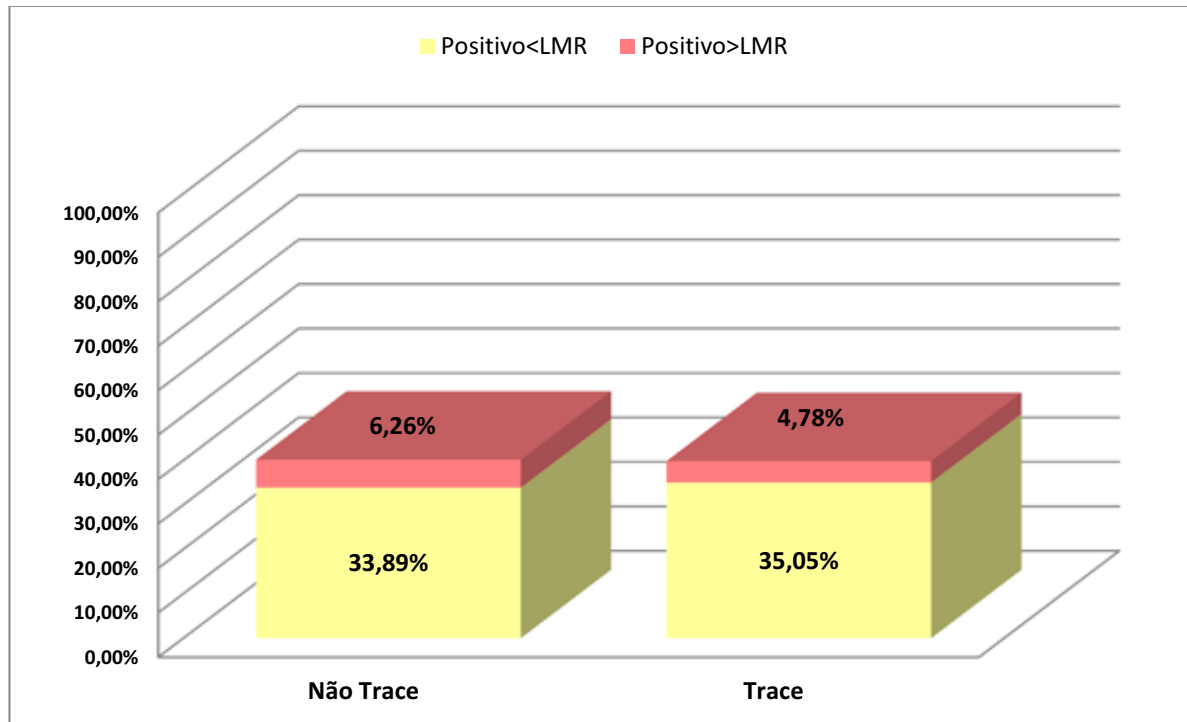


Figura 12. Ocorrência da presença de resíduos de avermectinas em amostras coletivas (*pool*) de fígado e correspondentes percentuais de violações ao LMR para o total de amostras dos anos de 2012 e 2013, subdivididas por adesão ou não ao sistema de rastreabilidade nacional – Sisbov – Trace - Não Trace e Trace.

As propriedades rurais que apresentaram resultado da análise de resíduos de avermectinas acima do LMR em amostras coletadas durante o abate foram notificadas da violação e visitadas pela equipe técnica da empresa, como ação preventiva do programa de autocontrole de contaminantes químicos. Estas ações também foram realizadas para as propriedades potencialmente envolvidas em casos de violação internacional, identificadas através da rastreabilidade dos produtos embarcados.

Durante as visitas às propriedades rurais foram avaliados os procedimentos de manejo sanitário, verificados a ocorrência de enfermidades e necessidade de medicação dos animais, auditados os registros de aplicação de medicamentos, quando existentes, além de poder ter realizado a rastreabilidade das informações referentes a um lote fornecido para o abate na empresa.

É contraditório o MAPA exigir que as indústrias implantem uma política contínua e sistemática de educação sanitária do produtor rural para orientação do

uso de medicamentos veterinários no que tange ao respeito de prazos de carência, com procedimentos para avaliação do cumprimento das Boas Práticas de Manejo pelos produtores de animais e que provejam as garantias necessárias quanto ao correto uso de medicamentos veterinários e respeito aos períodos de carência (BRASIL, 2010d) quando estas deveriam ser inerentes a sua atuação. Impôs a terceirização deste serviço, com os custos onerando a indústria.

Outra determinação do MAPA foi primeiramente estabelecer o recebimento e verificação da carta de garantia do produtor como um ponto de controle (BRASIL, 2010e) e cerca de um mês depois como ponto crítico de controle nos estabelecimentos habilitados à exportação para os Estados Unidos (BRASIL, 2010f). Entretanto, a maioria dos embarques de animais para as indústrias frigoríficas são realizados por funcionários das propriedades que não detêm o controle das informações dos manejos sanitários realizados nos animais e, com o agravante, de serem semialfabetizados. Outro ponto, diz respeito lacuna entre os elos da cadeia, o pecuarista ignora que a origem da questão dos resíduos nos produtos cárneos está em sua propriedade e não julga relevante passar à indústria informações de procedimentos realizados antes da venda dos animais. Com isso, muitos dos lotes de animais para abate foram recebidos sem a carta de garantia do produtor, com a mesma devolvida em branco, ou, quando preenchidas, a maioria atestava o não uso de produtos veterinários durante a fase de terminação e engorda dos animais. Assim, o controle deste ponto tem eficiência limitada uma vez que as informações declaradas pelos produtores possuem pouca confiabilidade.

Além da conscientização sanitária dos produtores, outra medida essencial que deveria ser tomada pelo MAPA é o controle da venda de produtos veterinários, entre eles os antiparasitários, o cruzamento destas informações com as movimentações dos animais e a inclusão dos registros no documento de transporte animal (GTA).

Assim como quando um lote de animais apresenta resultado de análise para resíduos de avermectinas acima do LMR, a ação definida para os lotes de animais apresentados para o abate sem a carta de garantia do produtor ou com a mesma apresentando informações incorretas é a de segregação e não direcionamento das

matérias-primas oriundas destes lotes a mercados que possuem controle destes resíduos e LMR pré-estabelecido.

Além do impacto econômico direto devido ao direcionamento das matérias-primas a mercados que remuneram valores menores, há o impacto negativo devido a redução da velocidade de produção no processo produtivo da indústria frigorífica.

A redução do número de detecções internacionais, com consequente devolução dos produtos brasileiros, indica que este processo de segregação está sendo eficiente. Contudo, o mesmo apenas garante que produtos com valores maiores de resíduos não sejam direcionados a países que possuem controle destes resíduos com LMR estabelecido. O aumento da frequência de detecção acima do LMR nas análises de resíduos de avermectinas, de 4,39% em 2012 e 7,51% em 2013, evidencia que a origem primária do problema ainda não está sendo trabalhada.

O MAPA determinou à indústria frigorífica uma série de medidas, embora tenha aplicado apenas uma diretamente aos produtores, a publicação da Instrução Normativa SDA Nº48, que determinou da proibição do uso em bovinos de corte de produtos antiparasitários que contenham em sua formulação princípios ativos da classe das avermectinas, cujo período de carência ou de retirada descrito na rotulagem seja maior que 28 dias (BRASIL, 2011c).

A manutenção dos mercados importadores é essencial para toda a cadeia produtiva da bovinocultura de corte, todavia os encargos e penalizações estão recaindo apenas a indústria. Há quase quatro anos vem arcando com as visitas do programa de assistência aos produtores rurais, seleção e desclassificação de lotes de abate baseado nas informações da carta de garantia, análises laboratoriais em amostras coletadas durante o abate dos animais e do produto acabado termoprocessados e, ainda, o redirecionamento de produtos para mercados que menos remuneram.

Os resultados demonstram, até agora, a ineficácia das medidas de controle e gestão específicas para essa finalidade, observando-se que há agravamento crescente do problema no elo da produção, que remete ao distanciamento, esquecimento e relaxamento das medidas de mitigação, caracterizando uma situação futura de consequências imprevisíveis para a pecuária bovina brasileira.

6. CONCLUSÕES

1. O conjunto de medidas mitigatórias tem sido eficiente no sentido de direcionamento da produção para a exportação de acordo com as exigências dos mercados, contudo, tem sido pouco efetivo na causa primária do problema, a adequação e controle do manejo sanitário dos animais nas propriedades rurais.
2. Verificou-se que as frequências das ocorrências de violações ao limite máximo de resíduo (LMR) de avermectinas em bovinos abatidos para produção de carne foi de 1,37% em 2010 e 1,43% em 2011, em amostras individuais de músculo, e de 4,39% em 2012 e 7,51% em 2013, em amostras coletivas (*pool*) de fígado.
3. A ocorrência de detecção superior ao LMR em amostras individuais de músculo registrou maior valor em julho, de 2,59%. Para a matriz fígado, o mês de janeiro apresentou a maior frequência, 9,11%.
4. Para ambas as matrizes, os Estados de São Paulo e Minas Gerais apresentaram os maiores valores para a presença de resíduos de avermectinas acima do LMR. Para a matriz músculo, os resultados foram 2,80% e 2,61%, respectivamente, enquanto para a matriz fígado houve inversão dos Estados, com 11,44% para Minas Gerais e 10,07% para São Paulo.
5. A categoria de animais bois inteiros, não castrados, apresentou maior frequência de detecção acima do LMR, 8,06%.
6. O sistema de terminação intensivo, confinamento, apresentou 7,55% de detecção de resíduos acima do LMR enquanto o sistema a pasto, 5,87%.
7. Os animais não rastreados – Não Trace apresentaram o maior índice de amostras com detecção acima do LMR, 6,26%, e com menor índice os animais rastreados – Sisbov – Trace, 4,78%.

7. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA ESTADO. **Exportação perde US\$ 104 mi por causa da ivermectina na carne.** 2011. Disponível em: <http://g1.globo.com/economia/agronegocios/noticia/2011/11/exportacao-perde-us-104-mi-por-causa-da-ivermectina-na-carne.html> Acesso em: 10 nov. 2013.

ALBERS-SCHONBERG, G., ARISON, B. H., CHABALA, J. C. Avermectins – Structure Determination. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, p. 4216-4221, 1981.

ALVINERIE, M.; GALTIER.; P.. Pharmacology and toxicology of antiparasitic drugs in animal husbandry. **Deuxiemes recontres autour des recherché sur les ruminants.** Paris, p. 259-263, 1995.

ALVENIERI, M.; SUTRA, J. F.; GALTIER, P.; LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; SALLOVITZ, J.; LANUSSE, C. Persistence of ivermectin in plasma and faeces following administration of sustained-release bolus to cattle. **Research in Veterinary Science**, v. 66, n. 1, p. 57-61, 1999.

BASSINI, M. F., ALVINERIE, M., LESPINE, A. Macrocyclic lactones: distribution in plasma lipoproteins of several animal species including humans. **Comparative Biochemistry and Physiology**, Part C, v. 138, p. 437-444, 2004.

BRABANDER, H.; NOPPE, H.; VERHEYDEN, K.; BUSSCHE, J. V.; WILLE, K.. Detection of macrocyclic lactones in porcine liver, meat and fish tissue using LC–APCI–MS–MS. **Food Additives and Contaminants**, v. 26, n. 9, p. 1232–1238, 2009.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA Nº 042.** Brasília, 1999.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA Nº 010.** Brasília, 2008.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA Nº 014.** Brasília, 2009.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 452/2010/CGPE/DIPOA Certificação. Implantação dos programas de pré-requisitos necessários para fortalecimento dos planos APPCC, para mitigação de perigos químicos.** Brasília, 2010a.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 008/2010/CHC/CGPE/DIPOA Suspensão da produção e certificação de**

matérias-primas e produtos a base de carnes exportáveis para os EUA. Brasília, 2010b.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 016/2010/DIPOA Certificação Revisão e revalidação dos planos APPCC.** Brasília, 2010c.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 017/2010/DIPOA Certificação Auditorias para avaliação da revisão dos planos APPCC.** Brasília, 2010d.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 018/2010/DIPOA Certificação Critérios a serem utilizados durante as auditorias para avaliação da revisão e revalidação dos planos APPCC. Aditamento da Circular Nº 017/2010/DIPOA.** Brasília, 2010e.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 021/2010/DIPOA/SDA Diretrizes para validação dos limites dos PCCs dos programas de análise de perigos e pontos críticos de controle e PCs dos programas de pré-requisitos.** Brasília, 2010f.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Memo Nº 745/2010/DIPOA Japão. Exportações. Carne bovina termoprocessada. Ivermectina.** Brasília, 2010g.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 589/2010/CGPE/DIPOA União Europeia. LMR ivermectina em músculo.** Brasília, 2010h.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Ofício Circular Nº 022/2010/DIPOA Programa oficial de análise de avermectinas.** Brasília, 2010i.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Ofício Circular Nº 027/2010/DIPOA Programa oficial de análise de avermectinas. Resultados da 1ª etapa e início da 2ª.** Brasília, 2010j.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 127/2010/CHC/CGPE/DIPOA EUA. Uso de cartas de controle de processo para avaliar os resultados de monitoramento das avermectinas no gado bovino.** Brasília, 2010l.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 139/2010/CHC/CGPE/DIPOA Análises de ivermectina em produto final.** Brasília, 2010m.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 196/2010/CHC/CGPE/DIPOA Diretrizes para verificação pelo Serviço Oficial do programa de rastreabilidade de matérias primas utilizadas na produção de**

carne bovina termoprocessada exportada para os Estados Unidos e Canadá. Brasília, 2010n.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 198/2010/CHC/CGPE/DIPOA Análises de ivermectina em produto final. Aditamento a Circular Nº 139/2010/CHC/CGPE/DIPOA.** Brasília, 2010o.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Ofício Circular Nº 036/2010/DIPOA Japão. Exportações. Carne termoprocessada. Ivermectina.** Brasília, 2010p.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Ofício Circular Nº 044/2010/DIPOA Estados Unidos. Revogação da suspensão a exportação de produtos termoprocessados destinados aos Estados Unidos.** Brasília, 2010q.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Ofício Circular Nº 045/2010/DIPOA Estados Unidos. Revogação da suspensão a exportação de produtos termoprocessados destinados aos Estados Unidos – Informações adicionais. Adita o Ofício Circular 044/2010/DIPOA.** Brasília, 2010r.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA Nº 06.** Brasília, 2011a.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 573/2011/CGPE/DIPOA Níveis de resíduo de ivermectina em músculo.** Brasília, 2011b.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA Nº 48.** Brasília, 2011c.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA Nº 07.** Brasília, 2012a.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Circular Nº 474/2012/DIPOA Japão. Exportações. Carne bovina. Ivermectina.** Brasília, 2012b.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA Nº 07.** Brasília, 2013a.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Plano nacional de controle de resíduos e contaminantes em produtos de origem animal PNCRC/Animal.** Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/animal/qualidade-dos-alimentos/residuos-e-contaminantes> Acessado em: 10 nov. 2013b.

BRASIL (País). Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa Nº 13.** Brasília, 2014.

BURG, R. W., MILLER, B. M., BAKER, E. E. Avermectins, New Family of Potent Anthelmintic Agents: Producing Organism and Fermentation. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 15, n. 3, p. 361-367, 1979.

CAMPBELL, W. C.; FISHER, M. H.; STAPLEY, E. O.; ALBERS-SCHÖNBERG, G.; JACOB, T. A. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. **Science**, v. 221, p. 823-828, 1983.

CHABALA, J. C.; MROZIK, H.; TOLMAN, R. L.; ESKOLA, P.; LUSI, A. Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. **Journal Medicine and Chemistry**, v. 23, p. 1134-1136, 1980.

CHIU, S. H. L.; GREEN, M. L.; BAYLIS, F. P.; ELINE, D.; ROSEGAY, A.; MERIWETHER & JACOB, T. A.. Absorption, tissue distribution, and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep and rat. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 38, p. 2072-2078, 1990.

CONWAY, G. **The doubly Green revolution**. Penguin Books, 1997.

COOPER, K. M.; WHELAN, M.; KENNEDY, D. G.; TRIGUEROS, G.; CANNAVAN, A.; BOON, P. E.; WAPPEROM, D.; DANAHER, M.. Anthelmintic drug residues in beef: UPLC-MS/MS method validation, European retail beef survey, and associated exposure and risk assessments. **Food Additives and Contaminants**, V. 29, n. 5, p. 746–760, 2012.

CRAVEN, J.; BJØRN, H.; HENNESY, D.; FRIIS, C.; NANSEN, P. Pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin following intravenous injection in pigs with different body compositions. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 24, p. 99–104, 2001.

CROOP, T. A., WILSON, D. J., REYNOLDS, K. A. Identification of a cyclohexylcarbonyl CoA biosynthetic gene cluster and application in the production of doramectin. **Nature Biotechnology**, v.18, p. 980-983, 2000.

DANAHER, M.; HOWELLS, L. C.; CROOKS, S. R. H.; CERKVENIK-FLAJS, V.; O'KEEFFE, M.. Review of methodology for the determination of macrocyclic lactone residues in biological matrices. **Journal of Chromatography**, v. 844, p. 175–203, 2006.

DANAHER, M.; KINSELLA, B.; WHELAN, M.; CANTWELL, H.; MCCORMACK, M.; FUREY, A.; LEHOTAY, S. J.. A dual validation approach to detect anthelmintic residues in bovine liver over an extended concentration range. **Talanta**, v. 83, p 14-24, 2010.

DUPUY, J.; EECKHOUTTE, C.; SUTRA, J. F.; MAGE, C.; ALVINERIE, M.. Lack of sex influence on the in vitro metabolism of ivermectin by hepatic microsomal preparations from cattle. **Veterinary Research Communications**, v. 23, n. 4, p. 223-227, 1999.

EC. European Commission 2377/90 Council Regulation of 26 June 1990 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin, Off. **Official Journal of the European Communities**. Brussels L224, 1990.

EC. European Commission. **The Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) Annual Report 2010**. Disponível em: http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/docs/rasff_annual_report_2010_en.pdf
Acessado em: 10 nov. 2013.

EGERTON, J. R.; OSTLIND, D. A.; BLAIR, L. S.; EARLY, C. H.; SUHAYDA, D. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the Bla component. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 15, p. 372-378, 1979.

EL-ABDELLATI, A.; GELDHOF, P.; CLAEREBOUT, E.; VERCRUYSSSE, J.; CHARLIER, J.. Monitoring macrocyclic lactone resistance in *Cooperia oncophora* on a Belgian cattle farm during four consecutive years. **Veterinary Parasitology**, v. 171, p. 167–171, 2010.

Epi Info™, 7.1.3. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/epiinfo/html/downloads.htm> Acessado em: 02 mai 2014.

ESTADOS UNIDOS (País). Food and Agriculture Organization of the United Nations. **State of Food Insecurity in the World 2009**. Rome, 2009. Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/012/i0876e/i0876e00.htm> Acesso em: 10 nov. 2013.

ESTADOS UNIDOS (País). United States Department of Agriculture. **FSIS National Residue Program for Cattle**. 2010. Disponível em: <http://www.usda.gov/oig/webdocs/24601-08-KC.pdf> Acessado em: 10 nov. 2013.

EVANS, A. The Feeding of Nine Billion: Global Food Security. **Chatam House**, London, 2009. Disponível em: http://www.wfp.org/sites/default/files/alex_evans.pdf. Acesso em: 10 nov. 2013.

FERNÁNDEZ-ALBA, A. R.; HERNANDO, M. D.; SUÁREZ-BARCENA, J. M.; BUENO, M. J. M.; GARCIA-REYES, J. F.. Fast separation liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the confirmation and quantitative analysis of avermectin residues in food. **Journal of Chromatography**, v. 1155, p. 62–73, 2007.

FILIGENZI, M. S.; EHRKE, N.; ASTON, L. S.; POPPENGA, R. H.. Evaluation of a rapid screening method for chemical contaminants of concern in four food-related matrices using QuEChERS extraction, UHPLC and high resolution mass spectrometry. **Food Additives and Contaminants**, v. 28, n. 10, p.1324-1339, 2011.

GAYARD, V.; ALVINERIE, M.; TOUTAIN, P. L. Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and Ivermectin pour on formulations in cattle. **Veterinary Parasitology**, v.81, p.47-55, 1999.

GODFRAY, H. C. J.; BEDDINGTON, J. R.; CRUTE, I. R.; HADDAD, L.; LAWRENCE, D.; MUIR, J. F.; PRETTY, J.; ROBINSON, S.; THOMAS, S. M.; TOULMIN, C. Food Security: The Challenge of Feeding 9 Billion People. **Science**, New York, v. 327, n. 818, p. 812-818, 2012.

HAYES, P. W.. Proceedings of Australian Veterinarians In Industry. **Australian Veterinary Association Annual Conference**, Canberra, Australia, 1994.

HENNESSY, D. R.; ALVINERIE, M. R.. Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy. **CABI Publishing**, Oxon, UK, p. 116, 2002.

INOUE, K.; YOSHIMI, Y.; HINO, T.; OKA, H.. Simultaneous determination of avermectins in bovine tissues by LC-MS/MS. **Journal of Separation Science**. V. 32, p. 3596–3602, 2009.

KADIRI, N.; LUMARET, J. P.; JANATI, I. A. Lactonas macrocycliques, ler impact sur la faune non-cible du pasturage. **Annales de la Societe Entomologique de France**, v.35, p. 225-229, 1999.

KITA, K.; SHIOMI, K.; OMURA, S. Advances in drug discovery and biochemical studies. **Trends Parasitol**, v. 23, p. 223-229, 2007.

KÖHLER, P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. **International Journal for Parasitology**, v. 31, p. 336-345, 2001.

LAMMERDINGA, A. M.; FAZILB, A. Hazard identification and exposure assessment for microbial food safety risk assessment, **International Journal of Food Microbiology**, Ontario, v. 58, p. 147–157, 2000.

LIFSCHITZ, A.; IMPERIALE, F., VIRKEL, G.; MUNOZ COBENAS, M.; SCHERLING, N.; DELAY, R.; LANUSSE, C.. Depletion of moxidectin tissue residues in sheep. **J. Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, p. 6011-6015, 2000.

LO, P. K.; FINK, D. W.; WILLIAMS, J. B.; BLODINGER, J.. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. **Veterinary Research Communications**, v. 9, n. 4, p. 251- 268, 1985.

MCKELLAR, Q. A., BENCHAOUI, H. A. Avermectins and Milbemycins. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 19, p. 331-351, 1996.

MILLER, T. W., CHAIET, L., COLE, D. J., et al. Avermectins, New Family of Potent Anthelmintic Agents: Isolation and Chromatographic Properties. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 15, n. 3, p. 638-641, 1979.

MOLINARI, G.; SOLONESKI, S.; LARRAMENDY, M. L. New ventures in the genotoxic and cytotoxic effects of macrocyclic lactones, abamectin and ivermectin. **Cytogenetic and Genome Research**, v. 128, p. 37-45, 2010.

MOLINARI, G.; SOLONESKI, S.; REIGOSA, M. A.; LARRAMENDY, M. L. In vitro genotoxic and cytotoxic effects of ivermectin and its formulation ivomec on Chinese hamster ovary (CHOKI) cells. **Journal Hazard Mater**, v. 165, p. 1074-1082, 2009.

MUSHTAQ, M., FEELY, W. F., SYINTSAKOS, L. R. Immobility of Emamectin Benzoate in Soils. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 44, p. 940-944, 1996.

ONG, S., LIU, H., PIDGEON, C. Immobilized-artificial-membrane chromatography: measurements of membrane partition coefficient and predicting drug membrane permeability. **Journal of Chromatography**, v. 728, p. 113-128, 1996.

OSEI-ATWENEBOANA, M. Y.; ENG, J. K. L.; BOAKYE, D. A.; GYAPONG, J. O.; PRICHARD, R. K.. Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: a two-phase epidemiological study. **Lancet**, v. 369, p. 2021–2029, 2007.

PITTERNA, T., CASSARYE, J. HÜTER, O. F., et al. New ventures in the chemistry of avermectins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 4085-4095, 2009.

RUBENSAN, G. **Determinação dos Resíduos de Avermectinas e Milbemicinas em Leite Bovino por Cromatografia Líquida e Detecção por Fluorescência e Espectrometria de Massas**. 2010. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

SAEGERMAN, C.; PUSSEMIER, L.; HUYGHEBAERT, A.; SCIPPO, M. L.; BERKVENS, D.. On-farm contamination of animals with chemical contaminants. **Revue Scientifique et Technique**, v. 25, n. 2, p. 655-673, 2006.

SCHENCK, F. J.. Identification and quantification of ivermectin in bovine-milk by matrix solid-phase dispersion (MSPD) extraction and liquichromatographic determination. **Journal of Liquid Chromatography**, v. 18, n. 2, p. 349-362, 1995.

SCHENCK, F. J.; BARKER, S. A.; LONG, A. R.. Matrix solid-phase dispersion extraction and liquid chromatographic determination of ivermectin in bovine liver tissue. Drug residues in animal tissue. **Journal of Association Official Analytical Chemistry International**, v. 75, n. 4, p. 655-658, 1992.

SHOOP, W. L., EGERTON, J. R., EARY, C. H., et al. Eprinomectin: A Novel Avermectin for use as a Topical Endectocide for Cattle. **International Journal for Parasitology**, v. 26, n. 2, p. 1237-1242, 1996.

SHOOP, M. L., MROZIK, H., FISHER, M. H. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. **Veterinary Parasitology**, v. 59, p. 139-156, 1995.

SINDAN - Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal. 2012. Disponível em: <http://www.sindan.org.br> Acessado em: 10 nov. 2013.

TAKAHASHI, Y.; MATSUMOTO, A.; SEINO, A.; UENO, J.; IWAY, Y.; OMURA, S. *Streptomyces avermectinius* sp avermectin-producing strain. **International Journal of Antimicrobiological Agents**, v. 52, p. 2163-2168, 2002.

TILMAN, D.; FARGIONE, J.; WOLFF, B.; D'ANTONIO, C.; DOBSON, A.; HOWARTH, R.; SCHINDLER, D.; SCHLESINGER, W. H.; SIMBERLOFF, D.; SWACKHAMER, D. Forecasting Agriculturally Driven Global, **Science**, New York, v. 292, n. 281, p. 281 – 284, 2001.

TWAY, P. C.; WOOD, J. S. Jr.; DOWNING, V.. Determination of ivermectin in cattle and sheep tissues using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 29, p. 1059-1063, 1981.

WHO. World Health Organization. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food (36 Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). **WHO Additives Series**. v. 27, p. 227, 1991.

WILKINSON, P. K.; POPE, D. G.; BAYLIS, F. P.. Pharmacokinetics of ivermectin administered intravenously to cattle. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 74, n. 10, p. 1105-1107, 1985.

WILLIAMS, J. C.. Anthelmintic treatment strategies: current status and future. **Veterinary Parasitology**, v. 72, p. 461–477, 1997.

WRI. World Resources Institute. Millenium Ecosystem Assessment – Ecosystems and Human Well-Being. Washington, 2005. Disponível em: <http://www.maweb.org/en/index.aspx> Acesso em: 10 nov. 2013.