



UNESP - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas



## Resíduos de antibióticos e antiparasitários em alimentos de origem animal

Bruna Cristina Ulian Silva

Araraquara - SP

2015

UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia

Resíduos de Antibióticos e Antiparasitários em Alimentos de Origem Animal

Bruna Cristina Ulian Silva

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciência Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para obtenção do grau de Farmacêutica-Bioquímica.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rosangela Peccinini

Araraquara/SP

2015

Lista de ilustrações:

Figura 1: Frequência de amostras de leites analisadas e percentual de não conformidade para antimicrobianos e antiparasitários no período de 2008-2013. Extraído de: Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes-PNCRC.

Lista de tabelas:

Tabela 1. Relação de antibióticos utilizados como promotores de crescimento.

Tabela 2. LMR ( $\mu\text{g/L}$ ) dos beta-lactâmicos.

Tabela 3. LMR ( $\mu\text{g/L}$ ) das tetraciclinas.

Tabela 4. LMR ( $\mu\text{g/L}$ ) do macrolídeo.

Tabela 5. LMR ( $\mu\text{g/L}$ ) das sulfonamidas.

Tabela 6. LMR ( $\mu\text{g/L}$ ) das avermectinas.

Tabela 7. Fármacos investigados em alimentos de origem animal.

Tabela 8. Período de carência de antibióticos.

Tabela 9. Métodos de HPLC para determinação de resíduos de antimicrobianos em mel.

Lista de abreviaturas e siglas

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CCRVDF: Comitê de Gestão de Risco do *Codex*

EU: União Européia

FAO: Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura

FDA: *Food and Drug Administration*

IDA: Limites Máximos de Ingestão Diária Aceitável

LMR: Limite Máximo de Resíduos

MAPA: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MERCOSUL: Mercado Comum do Sul

OMS: Organização Mundial de Saúde

ONU: Organização das Nações Unidas

PAMvet: Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos

PNCRC: Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes

SIM: *Selected Ion Monitoring*

## Sumário

Resumo.....	5
Introdução.....	6
Desenvolvimento .....	8
1. Antimicrobianos:.....	8
1.1 Aminoglicosídeo .....	10
1.2 Beta-lactâmico.....	11
1.3 Tetraciclina.....	12
1.4 Macrolídeo .....	13
1.5 Sulfonamida.....	14
1.6 Quinolonas .....	15
2. Antiparasitários .....	16
2.1 Anti-helmínticos .....	16
3. Avaliação de Resíduos no Brasil .....	19
4. Avaliação de Resíduos em outros países.....	21
5. Fiscalização .....	22
6. Limites de segurança para o uso de medicamentos veterinários.....	26
6.1 Limite Máximo de Resíduos (LMR).....	26
6.2 Período de Carência .....	27
8. Técnicas de Identificação .....	29
9. A atuação do farmacêutico na área de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal .....	31
Conclusão .....	32
Bibliografia: .....	

## **Resumo**

O Brasil é considerado um grande produtor e consumidor de carnes, leite e alimentos de origem animal e os medicamentos veterinários têm sido amplamente utilizados na criação dos animais destinados ao consumo humano, com o intuito de prevenir o aparecimento de doenças e também como promotores de crescimento. Os fármacos utilizados para esta finalidade, no entanto, podem ocorrer nos alimentos derivados desses animais tratados, com conseqüências sobre a saúde humana. Além das substâncias utilizadas intencionalmente, a contaminação ambiental ou a presença de contaminantes em rações constitui uma fonte potencial de compostos cuja concentração no alimento final processado pode exceder os limites de segurança estabelecidos para garantir a saúde humana. Com o intuito de promover maior segurança alimentar, no Brasil, foram estabelecidos os programas PNCRC e o PAMVet, que são responsáveis pelo monitoramento da presença de substâncias ilegais (como os antimicrobianos nitrofuranos) e também, visam o controle do Limite Máximo de Resíduos (LMR). O objetivo do presente trabalho é reunir e discutir as informações sobre os principais resíduos e contaminantes de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal no Brasil, assim como as publicações referentes às avaliações mais recentes desses produtos alimentícios presentes no mercado brasileiro. Estas informações serão utilizadas para novas discussões relacionadas ao uso adequado de medicamentos veterinários e à proposição de estudos de farmacocinética que poderão fundamentar o estabelecimento do período de carência para esses produtos farmacêuticos.

## **Introdução**

No Brasil, o agronegócio representa mais de 20% do PIB total da economia brasileira<sup>1</sup>. É o país que mais exporta carne bovina<sup>2</sup> e está entre os seis maiores produtores de leite do mundo<sup>3</sup>.

Para suprir essa alta demanda por alimentos de origem animal, os produtores investem cada vez mais no uso de medicamentos veterinários com a finalidade de aumentar a produtividade. São utilizados antimicrobianos e antiparasitários para o tratamento de doenças como mastite, pneumonia, diarreia e artrite; também é feito o uso de hormônios e promotores de crescimento<sup>4</sup>.

Em análises de alimentos de origem animal, tem sido detectados resíduos de fármacos veterinários acima do limite máximo de resíduos (LMRs) permitidos, alertando os órgãos responsáveis pela fiscalização do uso desses medicamentos em animais produtores de alimentos<sup>5</sup>.

Uma doença comum que acomete o gado leiteiro, por exemplo, é a mastite que é uma inflamação do parênquima da glândula mamária e que altera as características físico-químicas do leite. Para o tratamento são administrados medicamentos veterinários como antibióticos e antiinflamatórios<sup>6</sup>.

Para evitar a contaminação dos alimentos de origem animal é necessário respeitar o período de carência<sup>5</sup>, ou seja, o tempo que leva para que os resíduos se encontrem abaixo dos LMRs permitidos e, muitas vezes, os produtores não respeitam esse prazo, colocando em risco a saúde dos consumidores desses alimentos<sup>7</sup>. Nesse sentido, é necessário que existam mais investimentos em pesquisas, para a determinação dos LMRs e do período de carência de fármacos veterinários, além de investimentos na fiscalização da qualidade desses alimentos.

A contaminação de alimentos de origem animal por resíduos de medicamentos veterinários é preocupante para a Saúde Pública, uma vez que, pode desencadear reações de hipersensibilidade, alergia, ação carcinogênica ou mutagênica, além de provocarem o surgimento de resistência bacteriana<sup>7</sup>. Acarretam, ainda, prejuízos financeiros para a indústria de laticínios por interferirem na qualidade da produção de derivados, uma vez que, os resíduos de medicamentos veterinários podem alterar nas características e propriedades do leite<sup>6</sup>.

Os medicamentos veterinários freqüentemente utilizados são os antimicrobianos (beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e tetraciclina) e também os antiparasitários (avermectinas, benzimidazóis, piretróides e organofosforados)<sup>8</sup>.

Foram proibidas no Brasil algumas substâncias como, por exemplo, o cloranfenicol, devido à alta toxicidade e carcinogenicidade<sup>8</sup>, no entanto, alguns estudos têm detectado resíduos dessas substâncias em alimentos de origem animal, indicando o uso ilegal<sup>7</sup>.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) são os órgãos responsáveis pela fiscalização, controle e definição dos LMRs permitidos em alimentos de origem animal<sup>9</sup>. No presente trabalho podemos observar as lacunas existentes tanto na legislação estabelecida por esses órgãos regulamentadores, quanto nos estudos realizados para a detecção desses resíduos.

É imprescindível que estudos sejam aprofundados nessa área, tanto para uma avaliação do uso ilegal e indevido de medicamentos veterinários em animais tratados, quanto para uma análise das providências que estão sendo tomadas pelos órgãos responsáveis por esse controle.



## **Objetivo**

O objetivo do presente trabalho é reunir e discutir informações sobre os principais resíduos e contaminantes de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal no Brasil, assim como as publicações referentes às avaliações mais recentes desses produtos alimentícios presentes no mercado brasileiro. Estas informações serão utilizadas para novas discussões relacionadas ao uso adequado de medicamentos veterinários e à proposição de estudos de farmacocinética que poderão fundamentar o estabelecimento do período de carência para os animais que utilizam esses produtos farmacêuticos.

## **Desenvolvimento**

### ***1. Antimicrobianos:***

Os antimicrobianos podem ser classificados em dois grupos: bactericidas ou bacteriostáticos. Os primeiros agem matando o microorganismo, sendo os principais fármacos os beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) e os aminoglicosídeos (estreptomicina, a neomicina e a gentamicina). Já os fármacos bacteriostáticos inibem o crescimento bacteriano, sendo os principais representantes as tetraciclinas (oxitetraciclina, a tetraciclina e a clortetraciclina), os macrolídeos (eritromicina) e as sulfonamidas (sulfametazina)<sup>10; 11</sup>.

Os antimicrobianos são muito utilizados para o tratamento de doenças infecciosas que acometem animais como: bovinos, ovinos, suínos e caprinos.

As principais classes de antimicrobianos utilizadas em bovinos em período de lactação são os aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, tetraciclinas, macrolídeos,

sulfonamidas e quinolonas. Já em vacas secas, os mais utilizados são os aminoglicosídeos, os beta-lactâmicos, os macrolídeos e as tetraciclinas<sup>12</sup>.

Os principais efeitos toxicológicos causados por resíduos de antimicrobianos são: reações alérgicas (com risco de choque anafilático em indivíduos mais sensíveis à essas substâncias)<sup>13</sup>, náuseas e vômitos<sup>14</sup>.

Os antibióticos também são muito utilizados como promotores de crescimento sendo adicionados nos alimentos dos animais. Em doses subterapêuticas, observou-se que os antibióticos além de promoverem o crescimento dos animais, também aumentam a produção das aves, do gado leiteiro e o número de filhotes em suínos. Ainda não se sabe ao certo qual é o mecanismo de ação dos antimicrobianos para atuarem como promotores de crescimento<sup>15</sup>.

Na Tabela 1, estão citados alguns antibióticos utilizados com a finalidade de intensificar o desenvolvimento e a produção de animais destinados ao consumo humano<sup>15</sup>.

Tabela 1: Relação de antibióticos utilizados como promotores de crescimento.

<b>Medicamento</b>	<b>Espécie</b>
<b>Tetraciclina</b>	Aves, suínos, bovinos e peixes
<b>Clortetraciclina</b>	Aves
<b>Oxitetraciclina</b>	Aves e peixes
<b>Penicilina</b>	Bovinos, ovinos, caprinos e suínos
<b>Ampicilina</b>	Aves
<b>Estreptomicina</b>	Bovinos
<b>Diidroestreptomicina</b>	Bovinos, aves, suínos

<b>Eritromicina</b>	Aves, suínos e peixes
<b>Florfenicol</b>	Suínos
<b>Flavomicina</b>	Aves, bovinos e suínos
<b>Ceftiofur</b>	Suínos
<b>Sulfametazina</b>	Peixes

*Adaptado de: GOMES, D. M. 2004<sup>15</sup>.*

### 1.1 Aminoglicosídeo

É muito comum o uso dessa classe de antimicrobiano para o tratamento de doenças que acometem animais de produção como, por exemplo, as mastites, a leptospirose e doenças causadas por bactérias *gram* negativas<sup>16</sup>.

Os aminoglicosídeos possuem farmacocinética bem semelhante<sup>17</sup>. São fármacos hidrossolúveis com ação potencializada em pH alcalino. Apresentam baixa absorção intestinal<sup>15</sup> e menos de 1% da dose é absorvida após a administração oral ou retal, portanto a principal via de administração é a via parenteral com o fármaco atingindo a concentração plasmática máxima depois de 30-90 minutos da aplicação intramuscular e 30 minutos após sua injeção intravenosa. A eliminação dos aminoglicosídeos ocorre através dos rins, por filtração glomerular e a meia vida no sangue dura de duas à três horas. A eliminação pela urina dura de 20 à 30 dias após a administração da última dose do fármaco, pois a meia vida no córtex renal dura de 30-700 horas<sup>17</sup>.

Dentre os aminoglicosídeos, os que mais se destacam no tratamento de doenças de animais, são a neomicina, a estreptomina e a gentamicina<sup>18</sup>.

Os aminoglicosídeos atuam como bactericidas penetrando no interior da célula bacteriana e se ligando ao ribossomo bacteriano diminuindo a síntese protéica

e levando à leitura incorreta do RNA mensageiro, conseqüentemente, gera alterações no funcionamento da membrana celular com saída de constituintes essenciais ao funcionamento da célula, provocando a morte da bactéria. Todos os aminoglicosídeos atuam pelo mesmo mecanismo de ação<sup>17</sup> e também apresentam importante atividade bacteriostática residual<sup>18</sup>.

## **1.2 Beta-lactâmico**

Os antimicrobianos dessa classe possuem em comum no seu núcleo estrutural o anel beta-lactâmico, o que confere atividade bactericida. O mecanismo de ação resulta na inibição da síntese da parede celular da bactéria, através da inibição da síntese do peptidoglicano, responsável por manter a integridade da parede celular bacteriana<sup>11; 18</sup>.

Os beta-lactâmicos são divididos em quatro subclasses: as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenens e os monobactâmicos, dentre essas se destacam as penicilinas e as cefalosporinas<sup>13</sup>.

As características farmacocinéticas não são comuns para todos os fármacos dessa classe.

Na Tabela 2 estão relacionados alguns beta-lactâmicos com os LMRs adotados pelo Brasil tendo como referência o Mercosul e a União Européia (EU)<sup>19</sup>.

Tabela 2: LMR ( $\mu\text{g/L}$ ) dos beta-lactâmicos.

Grupo de Antimicrobiano	Substância Farmacologicamente Ativa	LMR ( $\mu\text{g/L}$ )	Referência
Beta-lactâmicos	<b>Penicilinas:</b>		
	Benzilpenicilina	4	Mercosul
	Ampicilina	4	Mercosul
	Amoxiciclina	4	Mercosul
	Cloxacilina	30	UE
	Oxacilina	30	UE
	Dicloxacilina	30	UE
	<b>Cefalosporinas:</b>		
	Ceftiofur	100	Mercosul
	Cefapirina	60	UE
	Cefazolin	50	UE
	Cefoperazone	50	UE

*Adaptado de: Relatório 2006-2007, PAMVet<sup>19</sup>.*

### 1.3 Tetraciclina

Dessa classe, os fármacos mais conhecidos são: oxitetraciclina, tetraciclina e clortetraciclina. São utilizados na terapia animal para tratar infecções e como promotoras de crescimento<sup>13,15</sup>.

As tetraciclina possuem propriedades favoráveis, tais como amplo espectro de ação e baixa toxicidade. Devido a essas propriedades, tem ocorrido o uso indiscriminado desses fármacos, e conseqüentemente, a resistência bacteriana à esses fármacos<sup>20</sup>.

Os medicamentos dessa classe podem ser encontrados em baixas concentrações nos fluidos orgânicos como: pulmões, fígado, rins, cérebro, escarro, líquido sinovial, mucosas nasais, líquido biliar e também podem ser encontrados no leite materno<sup>18</sup>.

A via renal é a principal via de excreção, sendo os fármacos eliminados através da urina e das fezes<sup>18</sup>.

Além dos efeitos tóxicos comumente causados por resíduos de antimicrobianos, as tetraciclina também são capazes de interferir na reabsorção de cálcio pelos ossos, comprometendo o desenvolvimento ósseo de crianças<sup>13</sup>.

Na Tabela 3 estão relacionadas as tetraciclina mais utilizadas na pecuária em nosso país, com os LMRs adotados pelo Brasil tendo como referência o Mercosul<sup>19</sup>.

Tabela 3: LMR ( $\mu\text{g/L}$ ) das tetraciclina.

Grupo de Antimicrobianos	Substância Farmacologicamente Ativa	LMR ( $\mu\text{g/L}$ )	Referência
Tetraciclina	Oxitetraciclina	100	Mercosul
	Tetraciclina	100	Mercosul
	Clortetraciclina	100	Mercosul

*Adaptado de: Relatório 2006-2007, PAMVet<sup>19</sup>.*

#### 1.4 Macrolídeo

O mecanismo de ação dos macrolídeos está ligado à inibição da síntese protéica bacteriana pela ligação da droga aos ribossomos bacterianos<sup>19</sup>.

Pertencem a este grupo a azitromicina, a claritromicina, a eritromicina e a espiramicina. Dentre estes, o mais utilizado é a eritromicina, no entanto, é um fármaco que tem sua eficácia diminuída devido à exposição contínua que resultou na resistência bacteriana<sup>18</sup>.

As propriedades farmacocinéticas não são gerais para todos os fármacos desse grupo.

Na Tabela 4, o macrolídeo mais utilizado na nossa pecuária, com o LMR adotado pelo Brasil tendo como referência o Mercosul<sup>19</sup>.

Tabela 4: LMR ( $\mu\text{g/L}$ ) do macrolídeo.

Grupo de Antimicrobianos	Substância Farmacologicamente Ativa	LMR ( $\mu\text{g/L}$ )	Referência
Macrolídeo	Eritromicina	40	Mercosul

*Adaptado de: Relatório 2006-2007, PAMVet<sup>19</sup>.*

### 1.5 Sulfonamida

Neste grupo, seis medicamentos são considerados principais: a sulfanilamida, o sulfisoxazol, a sulfacetamida, o ácido para-aminobenzóico, a sulfadiazina e o sulfametoxazol<sup>19</sup>.

A estrutura da sulfanilamida é muito semelhante ao ácido para-aminobenzóico (PABA) e por isso, compete com o PABA inibindo as reações enzimáticas necessárias para a produção do ácido dihidrofólico, que é usado para produzir às bases purinas necessárias para construir o DNA bacteriano. Sem essas bases a bactéria não consegue se multiplicar e crescer, logo, chega-se ao fim da infecção<sup>21</sup>.

A sulfadiazina é encontrada para uso oral ou tópico. Quando em uso oral, o fármaco é absorvido no tubo digestivo atingindo altos níveis séricos e apresentando

alta ligação protéica. Por apresentar uma alta capacidade de distribuição nos tecidos, atinge níveis terapêuticos nos líquidos cefalorraquidiano, pleural, peritoneal e sinovial, com concentração plasmática de 80%.

A excreção da sulfadiazina é renal, sendo metabolizada pelo fígado<sup>18</sup>.

Na Tabela 5, estão relacionadas algumas sulfonamidas com os LMRs adotados pelo Brasil tendo como referência o Mercosul<sup>19</sup>.

Tabela 5: LMR ( $\mu\text{g/L}$ ) das sulfonamidas.

Grupo de Antimicrobianos	Substância Farmacologicamente Ativa	LMR ( $\mu\text{g/L}$ )	Referência
Sulfonamidas	Sulfametazina	100	Mercosul
	Sulfametoxina	100	Mercosul
	Sulfatiazol	100	Mercosul

*Adaptado de: Relatório 2006-2007, PAMVet<sup>19</sup>.*

## 1.6 Quinolonas

As quinolonas e fluoroquinolonas são antibióticos, derivados do ácido nalidixico, usados no tratamento de infecções bacterianas<sup>20</sup>.

O mecanismo de ação desses grupos é através da inibição da replicação do DNA bacteriano, destacando-se as fluoroquinolonas, pois apresentam amplo espectro de ação contra as bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, além de demonstrar alta absorção intestinal e excelente penetração na maioria dos órgãos e tecidos<sup>22</sup>. Os fármacos mais utilizados dessa classe são: norfloxacin, ciprofloxacina, enrofloxacin, difloxacina, sarafloxacina e flumequina<sup>23</sup>.



As quinolonas são bem absorvidas pelo trato gastrintestinal superior. Apresentam biodisponibilidade superior a 50% e o pico sérico é atingido de 1 a 3 horas após a administração. Normalmente apresentam alto volume de distribuição, sendo a ligação às proteínas plasmáticas de 15 a 30%<sup>18</sup>.

## **2. Antiparasitários**

As parasitoses geralmente causam alterações digestórias, bem como atrasos no crescimento e anemia do animal, afetando a sua produtividade e, conseqüentemente, gerando prejuízos aos produtores<sup>24</sup> que, para conter esses gastos, buscam antiparasitários de amplo espectro de atividade e que sejam capazes de destruir a maior gama possível de parasitas<sup>25</sup>.

Os antiparasitários estão divididos em dois grandes grupos: os anti-helmínticos e os antiprotozoários<sup>22</sup>. Os mais utilizados por veterinários são: as avermectinas, os benzimidazóis, os piretróides e os organofosforados<sup>5</sup>.

Assim como os antimicrobianos, os principais efeitos toxicológicos causados por resíduos de antiparasitários são: reações alérgicas, náusea e vômito<sup>22</sup>.

### **2.1 Anti-helmínticos**

Os fármacos anti-helmínticos mais utilizados atuam incapacitando o parasito por paralisia muscular ou afetando a função dos microtúbulos, impedindo o seu desenvolvimento por falta da captação de metabólito<sup>22</sup>.

#### **2.1.1 Avermectinas**

As avermectinas, também denominadas de lactonas macrocíclicas, são metabólitos obtidos através da fermentação do *Streptomyces avermitilis*. Dentre

esse grupo destacam-se a abamectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, entre outras usadas amplamente na medicina veterinária<sup>27</sup>.

As lactonas macrocíclicas por possuírem características farmacocinéticas de elevada lipofilicidade, com grande afinidade por gorduras corpóreas e elevada meia vida de eliminação, o seu uso é proibido em fêmeas em lactação, uma vez que resíduos de avermectinas podem contaminar o leite que é destinado ao consumo humano<sup>28</sup>.

Desde maio de 2014, produtos contendo avermectina foram proibidos no Brasil, no entanto, como os motivos para a proibição não foram claramente expostos, no dia 27 de março de 2015, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) revogou a Instrução Normativa 13/2014 que proibia fabricação, manipulação, fracionamento, comercialização e importação de avermectinas de longa ação. Uma nova instrução normativa foi assinada pela ministra Kátia Abreu liberando a utilização<sup>29</sup>.

Na Tabela 6, estão relacionadas algumas avermectinas com os LMRs adotados pelo Brasil tendo como referência o Codex<sup>19</sup>.

Tabela 6: LMR ( $\mu\text{g/L}$ ) das avermectinas.

Grupo de Antiparasitários	Substância Farmacologicamente Ativa	LMR ( $\mu\text{g/L}$ )	Referência
Avermectinas	Abamectina	5	Codex
	Doramectina	15	Codex
	Ivermectina	10	Codex

*Adaptado de: Relatório 2006-2007, PAMVet<sup>19</sup>.*

### 2.1.2 Benzimidazóis

O mecanismo de ação dos benzimidazóis é através da intervenção na captação de glicose dependente de microtúbulos. Nesse grupo está incluído o mebendazol, tiabendazol e o albendazol<sup>30</sup>.

A dissolução da forma sólida desses fármacos acontece de forma lenta, assim como os metabólitos formados no fígado, dessa forma, as concentrações no trato gastrointestinal e no plasma são mantidas por um período extenso, o que aumenta o tempo de contato entre o fármaco e o parasito, conferindo eficácia a esse grupo.

Caracterizam-se por ter pouca toxicidade dentro das doses terapêuticas<sup>31</sup>.

### 2.1.3 Piretróides

Os piretróides são muito utilizados na agropecuária para o controle de pragas e mosquitos portadores de protozoários.

Agem no sistema nervoso do inseto gerando a despolarização dos neurônios que, conseqüentemente, causa distúrbios de coordenação de movimento, paralisia e finalmente morte<sup>32</sup>.

Apesar de suas vantagens podem causar intoxicações em indivíduos potencialmente expostos às suas diversas apresentações (espirais, *sprays* ou vaporizadores)<sup>33</sup>.

A maior absorção dos piretróides é através das mucosas intestinal e respiratória. São eliminados, principalmente, pelos rins e fezes<sup>34</sup>.

Dentre os piretróides mais procurados estão a cipermetrina, a deltametrina e a permetrina<sup>35</sup>.

#### **2.1.4 Organofosforados**

Os organofosforados são amplamente utilizados na agropecuária como inseticidas, fungicidas e parasiticidas. Agem através da inibição das colinesterases, alterando a inibição do impulso nervoso<sup>36</sup>.

A absorção se dá no trato intestinal, podendo ser hidrolisado e absorvido no intestino delgado. Por serem lipossolúveis, são facilmente absorvidos através da pele. São metabolizados pelo fígado, sendo eliminados principalmente pela urina<sup>34</sup>.

São conhecidos por ocasionarem intoxicações acidentais em animais e humanos gerando, sobretudo, insuficiência cárdio-respiratória por comprometimento do sistema nervoso autônomo<sup>37</sup>.

### ***3. Avaliação de Resíduos no Brasil***

Em algumas regiões do Brasil, foram realizadas análises em alimentos de origem animal para a detecção de resíduos de medicamentos veterinários.

Na Bahia, os resultados de um estudo, realizado por Magnavita (2012), indicaram que o leite pasteurizado comercializado nas regiões Sudoeste e Sul da Bahia, em sua maioria, não atendem a legislação vigente por apresentarem 40/43 (93%) e 13/43 (30%) acima dos LMRs permitidos de resíduos de oxitetraciclina e tetraciclina, respectivamente, nas amostras testadas<sup>6</sup>.

Vieira et al (2012), em um trabalho realizado no Paraná, constatou que resíduos de antimicrobianos foram detectados em 15/79 (19%) das amostras analisadas. Do total de amostras positivas, 40% estavam contaminadas por cloranfenicol, 20% por tetraciclina, 6,7% por gentamicina, 20% por estreptomicina e 13,3% por beta-lactâmicos<sup>38</sup>. Resultado que evidencia não só a contaminação do leite por antimicrobianos, mas também o uso indiscriminado do cloranfenicol, sendo

que desde 1998, está proibida a fabricação, o uso e a comercialização do cloranfenicol em preparações farmacêuticas de uso veterinário para animais cujos produtos sejam destinados à alimentação humana. E desde 2003, seu uso foi proibido em todos os animais produtores de alimento<sup>13</sup>.

Em 2007, foi realizado um estudo por Oliveira et al, em amostras de leites pasteurizados, também comercializados na região no Paraná; e foram detectadas pequenas quantidades de resíduos de cloranfenicol em 4/151 (2,6%) das amostras analisadas<sup>39</sup>.

Em 2013, Silva et al, realizaram um estudo em leites armazenados em tanques de refrigeração nas propriedades rurais em diferentes municípios da região sul do estado do Pará. Foram analisadas 50 amostras, dentre as quais 8% das amostras deram positivas para resíduos de penicilina G e sulfadiazina<sup>40</sup>.

Em Pernambuco, a pesquisa realizada por Nunes (2013) em leite *in natura*, nas propriedades rurais da microrregião Garanhuns, constatou das 84 amostras analisadas, 14,29% deram positivo para a presença de antimicrobianos<sup>41</sup>.

De acordo com a Tabela 7, é possível observar, em várias publicações, que não há conclusões claras sobre os riscos apresentados pela detecção de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos estudados, pois são poucas as publicações que fazem comparação com os LMRs permitidos.

Tabela 7: Fármacos investigados em alimentos de origem animal.

Autor/Ano	Alimento	Analitos Investigados	Analitos Detectados	Analitos acima dos LMRs permitido
Magnavita, 2012 <sup>6</sup>	Leite Pasteurizado	Oxitetraciclina e Tetraciclina	Oxitetraciclina e Tetraciclina	Oxitetraciclina e Tetraciclina
Vieira et al, 2012 <sup>38</sup>	Leite Pasteurizado	Estreptomicina, Cloranfenicol, Beta-lactâmicos, Tetraciclina, Gentamicina	Estreptomicina, Cloranfenicol, Beta-lactâmicos, Tetraciclina, Gentamicina	—
Oliveira et al, 2007 <sup>39</sup>	Leite Pasteurizado	Cloranfenicol	Cloranfenicol	—
Silva et al, 2013 <sup>40</sup>	Leite <i>in natura</i>	Penicilina G, Sulfadiazina	Penicilina G, Sulfadiazina	—
Nunes, 2013 <sup>41</sup>	Leite <i>in natura</i>	Tetraciclinas, Aminoglicosídeos e Penicilinas.	Tetraciclinas, Aminoglicosídeos e Penicilinas.	—

#### 4. Avaliação de Resíduos em outros países

Na Turquia, foi realizado um estudo por MOR et al (2012) para determinar resíduos de sulfonamidas em carne bovina, utilizando o método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e de 157 amostras analisadas, somente 4 deram positivas<sup>42</sup>.

Segundo Silva et al (2014), na Suíça, de 150 amostras de leite analisadas apenas 4 tiveram resultados positivos para a contaminação por resíduos de medicamentos veterinários. Na Espanha, de 115 amostras analisadas de leite, 1 apresentou resultado positivo para decoquinato (um coccidioestático). No entanto, de 11 amostras de ovos analisadas, 4 apresentaram resíduos de eritromicina, enrofloxacina, tiabendazol, emamectina e difloxacina<sup>5</sup>.

No período de 2008 a 2010, foi realizado um estudo na Croácia em leite *in natura*, revelando a baixa prevalência de amostras positivas para a presença de resíduos de medicamentos veterinários, o que sugere o leite como alimento seguro para a alimentação humana nessa região<sup>40</sup>.

Estudos realizados por Silva et al (2007), na França, em amostras de ovos confirmaram irregularidade no uso de medicamentos veterinários em galinhas poedeiras, inclusive o uso de medicamentos proibidos. Já na Itália, das 27 amostras de ovos analisadas, apenas 2 confirmaram positividade para oxitetraciclina, ambas abaixo do LMR permitido<sup>5</sup>. Na China, o teste em ovos para tetraciclina deu positivo para 5 amostras, das 30 analisadas e em uma pesquisa realizada por Liu et al (2011), em amostras de leite, revelou que 20% estavam contaminadas com resíduos de beta-lactâmicos. Já no México, segundo Camacho et al (2010), 18,6% das amostras de leite analisadas deram positivas para resíduos de antibióticos<sup>40</sup>.

A partir dos estudos acima, pode ser observado que o problema da presença de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal também acontece em outros países, ou seja, não é uma problemática peculiar do Brasil. Por isso, se vê a importância da atenção dos órgãos internacionais para a fiscalização desses alimentos.

## **5. Fiscalização**

Na pecuária moderna os medicamentos veterinários têm sido amplamente utilizados e administrados como aditivos em água ou nos alimentos dos animais destinados ao consumo humano, com o intuito de prevenir o aparecimento de doenças, além de várias outras irregularidades como, por exemplo, a violação do período de carência da substância em animais lactantes<sup>42,43</sup>. Existe também o uso

de agentes promotores de crescimento, que são aplicados para estimular o crescimento dos animais, o que é considerado uma prática abusiva no uso desses medicamentos<sup>43</sup>.

O uso inadequado de antimicrobianos e antiparasitários na pecuária pode acarretar na presença de resíduos desses medicamentos nos alimentos provenientes dos animais tratados e também podem levar ao desenvolvimento de resistência microbiana e parasitária, causando redução da eficácia desses fármacos, o que pode colocar em risco a saúde pública<sup>44</sup>. Dentre esses, estão as reações alérgicas, freqüentemente associadas aos antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas); ação carcinogênica, associada ao cloranfenicol, à sulfametazina e aos nitrofuranos; além do desencadeamento de possíveis disfunções hepáticas e digestivas; e problemas cardíacos<sup>45</sup>.

Desde 1999, segundo a lei nº 9.782, são atribuições da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a regulamentação, o controle e a fiscalização de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal<sup>46</sup>. Em 2002, entrou em vigor o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos (PAMvet), criado, em 1999, pelo Ministério da Saúde, sob supervisão da ANVISA, sendo direcionado somente para esse controle<sup>37</sup>. O PAMvet é responsável por avaliar a presença de resíduos de medicamentos veterinários em todos os alimentos de origem animal<sup>17</sup>.

Como parâmetro para a interpretação dos resultados pelo PAMvet, o MAPA internalizou no Brasil, através da Instrução Normativa nº 12, de 10 de abril de 2001, os LMRs de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal harmonizados no Mercado Comum do Sul (MERCOSUL)<sup>5</sup>.



A *Organização das Nações Unidas* (ONU) por meio da *Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura* (FAO) e *Organização Mundial de Saúde* (OMS) e o FDA, órgão ligado ao governo norte americano, estabeleceram o *Codex Alimentarius* fórum internacional de normalização de alimentos. Juntos, esses órgãos estabelecem as diretrizes para o Limite Máximo de Resíduos (LMR)<sup>42</sup>. Sendo assim, o MAPA adotou, para os medicamentos veterinários cujos valores de LMRs não estão estabelecidos pelo MERCOSUL, as referências internacionais como: *Codex Alimentarius*, União Européia (EU) e *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>5</sup>.

A ANVISA e o MAPA são os órgãos responsáveis pelos riscos que a saúde pública brasileira sofre pela exposição aos alimentos de origem animal contaminados com resíduos de medicamentos veterinários e têm participado das reuniões do comitê de gestão de risco do *Codex* (CCRVDF), para melhor direcionamento de suas decisões. Entretanto, as exigências internacionais para a qualidade de alimentos possuem reflexos significativos sobre a exportação, tornando-se a principal preocupação para a realização do controle e para o estabelecimento de limites de resíduos recomendados<sup>8</sup>.

A agência *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, e a União Européia exigem um severo controle no uso destes compostos envolvidos na produção de alimentos<sup>47</sup>. De acordo com estes órgãos reguladores, estas substâncias são classificadas em dois grupos: o grupo A, que compreende as substâncias com efeito anabolizante e substâncias não autorizadas (estilbenos, agentes antitireoideos, esteróides, lactonas do ácido resorcílico, beta-antagonistas e nitrofuranos) e o grupo B, medicamentos veterinários e outros compostos autorizados, mas que possuem limites estabelecidos (bactericidas, anti-helmínticos,

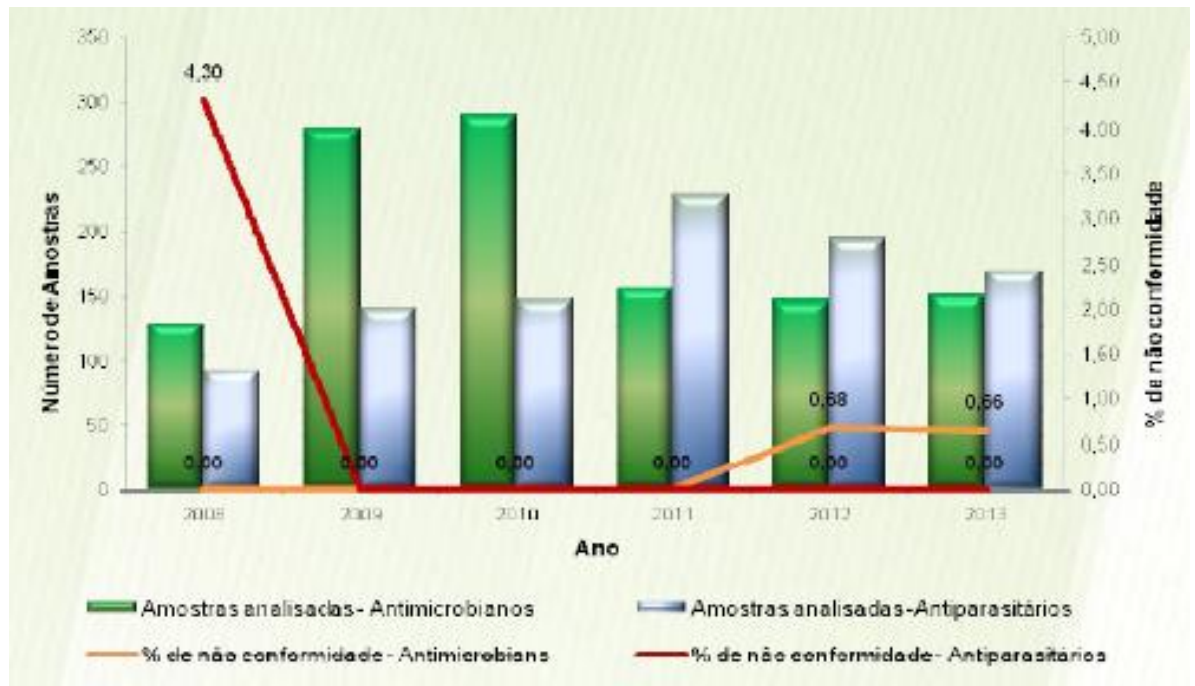
carbamatos e piretróides, sedativos, antiinflamatórios não esteróides, organoclorados e organofosforados)<sup>43</sup>.

Devido à necessidade de um monitoramento do uso veterinário desses medicamentos, no Brasil, em 1950, através da Lei nº 1.283, foram estabelecidas atribuições e competências relacionadas a produtos de origem animal<sup>8</sup>. Em 1999, foi instituído pela Instrução Normativa nº42, o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC), que permitiu o MAPA controlar os resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal, no entanto, esse monitoramento se iniciou somente em 2004<sup>38</sup>. Também em 1999, foi desenvolvido pela Anvisa o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal (PAMVet) com o objetivo de operacionalizar sua competência legal de controlar e fiscalizar resíduos de medicamentos veterinários em alimentos<sup>48</sup>.

Portanto, os programas PNCRC e PAMVet, são os dois programas nacionais que monitoram a presença de resíduos em alimentos de origem animal. O Primeiro, que é coordenado pelo MAPA, inclui programas setoriais para análise de carne, leite, ovos, mel e pescado, já o segundo, controlado pela ANVISA, analisa leite UHT, leite em pó e leite pasteurizado<sup>7</sup>.

A Figura 1 mostra a frequência e o percentual de não conformidade que são analisados os antimicrobianos e os antiparasitários nas amostras de leite<sup>49</sup>.

Figura 1: Freqüência de amostras de leites analisadas e percentual de não conformidade para antimicrobianos e antiparasitários no período de 2008-2013.



Extraído de: Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes – PNCRC<sup>49</sup>.

Observa-se que no período de 2008 a 2013, as análises das amostras de leite tiveram um aumento em antiparasitários e uma queda em antimicrobianos, enquanto que o percentual de não conformidades caiu para 0 para os antiparasitários e aumentou para os antimicrobianos.

## 6. Limites de segurança para o uso de medicamentos veterinários.

### 6.1 Limite Máximo de Resíduos (LMR)

É a concentração máxima (expressa em mg/kg, µg/kg, mg/L ou µg/L) que se permita legalmente ou que se reconheça como admissível em um alimento<sup>50</sup>.

Os LMRs são definidos a partir dos valores dos limites máximos de ingestão diária aceitável (IDA). Como por exemplo, para um antimicrobiano, são obtidos dois valores de IDA: um derivado de testes de toxicidade e o outro microbiológico e derivado da análise de seus efeitos sobre a microflora do trato gastro-intestinal humano. O menor entre esses dois valores é usado para o cálculo do LMR do antimicrobiano<sup>51</sup>.

Como ponto de partida para efeito de interpretação dos resultados do PAMVet, foram considerados os LMR de medicamentos veterinários harmonizados no Mercosul (Resolução GMC nº 54/2000). No entanto, nem todos os medicamentos veterinários possuem seus valores de LMR estabelecidos no Mercosul, por isso, tomou-se por base outras referências, sendo essas: Codex Alimentarius, EU e FDA<sup>52</sup>.

Atualmente no Brasil existem 6.674 produtos de uso veterinário com registro vigente no MAPA. Dentre estes produtos, 607 (9,1%) são antimicrobianos, antibióticos e antiparasitários com uso autorizado em bovinos, suínos, caprinos, ovinos e/ou aves e cuja presença de seus resíduos tem sido monitorada. Dentre estes medicamentos monitorados, as classes que apresentam o maior número de produtos registrados são avermectinas (26,0%), b-lactâmicos (15,0%), aminoglicosídeos (14,5%), tetraciclina (13,2%) e sulfonamidas (8,2%)<sup>7</sup>.

## **6.2 Período de Carência**

É o prazo de espera para que ocorra a eliminação do fármaco do organismo do animal, após a última aplicação, sem que permaneça resíduos do medicamento acima do LMR permitido, até o momento em que os tecidos ou produtos provenientes dos animais medicados possam ser ingeridos pelo ser humano<sup>51,53</sup>.

O período de carência varia de acordo com a formulação medicamentosa, com a via de administração e com a espécie de animal tratada, portanto, cada fármaco deve ter o seu próprio cálculo do período de carência destinado a cada espécie de animais de produção<sup>51</sup> e esse período deve ser respeitado, uma vez que, é muito comum a contaminação de alimentos de origem animal por resíduos de medicamentos veterinários, como, por exemplo, o leite de bovinos que durante o período de lactação são contaminados por resíduos de antimicrobianos, devido ao tratamento de doenças infecciosas como a mastite, que tem sido a principal responsável pela presença de resíduos no leite<sup>53</sup>.

Na Tabela 8, podem ser observados alguns antibióticos com os seus respectivos períodos de carência<sup>54</sup>.

Tabela 8: Período de carência de antibióticos.

<b>Antibiótico</b>	<b>Período de Carência</b>
<b>Oxitetraciclina</b>	96 horas
<b>Amoxicilina</b>	96 horas
<b>Cloxacilina</b>	46 dias
<b>Espiramicina</b>	96 horas
<b>Neomicina</b>	96 horas
<b>Danofloxacina</b>	41 horas

*Extraído de: Zoetis, 2012<sup>54</sup>.*

## **8. Técnicas de Identificação**

No Brasil, a competência para estabelecer limites máximos de resíduos em alimentos, seja de medicamentos veterinários ou de agrotóxicos, é do Ministério da Saúde através da ANVISA<sup>43</sup>.

A ANVISA classifica os medicamentos veterinários como *toda e qualquer substância que se aplica ou se administra a qualquer animal destinado à produção de alimentos, como os que produzem carne ou leite, as aves de granja, peixes ou abelhas, tanto com fins terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico, ou para modificar as funções fisiológicas, de comportamento ou como promotor de crescimento*<sup>50</sup>.

Para não colocar em risco a saúde pública, foram estabelecidos limites de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal, assim como se vê necessário o desenvolvimento, validação e padronização de métodos analíticos confiáveis, que garantam que os alimentos estejam dentro de limites considerados seguros para a saúde da população, os quais incluem a etapa de preparo da amostra e análise cromatográfica<sup>43,55</sup>.

A cromatografia representa o mais relevante conjunto de técnicas analíticas disponíveis atualmente na análise de substâncias químicas, em especial a cromatografia gasosa, devido aos baixos limites de detecção que podem ser conseguidos através dessa técnica. A espectrometria de massas é uma das técnicas mais importantes de análise molecular, devido o seu potencial de detecção e identificação de moléculas por meio da medição da sua massa e caracterização de sua estrutura<sup>55</sup>.

Com o objetivo de atender aos rigorosos Limites Máximos de Resíduos, estabelecidos pelas legislações, foi desenvolvido o procedimento de preparo de amostra para extração de resíduos de agrotóxicos denominado QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe)<sup>56</sup>.

A cromatografia gasosa, aplicada juntamente com a espectrometria de massas, sistema que ficou conhecido como cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (*gas chromatography coupled to mass spectrometry*, GC-MS) que operavam principalmente no modo de monitoramento do íon selecionado (*selected ion monitoring*, SIM)<sup>6</sup>. O modo SIM conferiu uma alta seletividade para sistemas de GC-MS, além de uma considerável especificidade e detectabilidade na análise de resíduos de medicamentos veterinários em amostras de origem animal. Mais recentemente, o modo SIM foi substituído nos equipamentos de GC-MS por outros modos de operação<sup>45</sup>.

A associação do sistema GC-MS com o procedimento de separação QuEChERS, tem conferido excelentes resultados nas análises<sup>56</sup>.

Existem também os testes imunoenzimáticos (ELISA) e os qualitativos que são, em sua maioria, disponíveis no mercado, sendo classificados como testes de triagem. Os métodos de triagem que são utilizados, geralmente, atuam inibindo o crescimento microbiano, agem como receptores de medicamentos ou como promotores de ligação a proteínas<sup>6</sup>.

Na Tabela 9, para a identificação de resíduos de antibióticos em mel, estão as condições de análises de alguns métodos que utilizam o HPLC associado a vários detectores. Observa-se maior uso de colunas de fase reversa, assim como maior utilização de solventes orgânicos de alta polaridade na constituição da fase móvel, sendo a acetonitrila e o metanol aplicados como constituintes da fase móvel em todos os trabalhos revisados<sup>57</sup>.

Tabela 9: Métodos de HPLC para determinação de resíduos de antimicrobianos em mel.

Resíduo	Método de detecção	Fase móvel	Coluna Analítica	Limite de Detecção
Tetraciclinas	MS	Ácido Fórmico/ Ácido Oxálico/ Metanol	Gênesis C18	25 µg/kg
Tetraciclinas	Fluorescência	Acetonitrila/ Tampão Oxalato	Nucleosil C18	20 µg/kg
Sulfonamidas	MS	Acetonitrila/ Ácido Fórmico	—	0,5 – 2 µg/kg
Estreptomicina	MS	Acetonitrila/ Ácido Pentafluoropropiônico	Alltima C18	1 – 2 µg/kg
Oxitetraciclina	UV	Acetonitrila/ Ácido Oxálico	Lichrosphere C18	50 µg/kg
Sulfatiazol	Fluorescência	Acetonitrila/ Ácido Acético	Hypersil C18	10 µg/kg
Cloranfenicol	MS	Acetonitrila/ Água	SymmetryShield C18	< 0,1 µg/kg

*Adaptado de: Reyes, F. G. R. Revista Brasileira de Toxicologia, 2007<sup>97</sup>.*

### **9. A atuação do farmacêutico na área de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal**

O monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários no Brasil, não é deficiente somente no sentido do controle dos alimentos que podem conter esses resíduos, mas também devido às lacunas existentes na própria legislação. Por exemplo, no Guia de Validação e Controle de Qualidade Analítica - Fármacos em Produtos para Alimentação Animal e Medicamentos Veterinários, criado pelo MAPA, são encontradas diversas dificuldades e algumas limitações para a determinação de fármacos e medicamentos veterinários<sup>9</sup>.

Outra dificuldade está na falta de registros na Farmacopéia Brasileira de medicamentos de uso exclusivo da medicina veterinária. Enquanto que na



Farmacopéia Britânica tem um volume específico destinado aos medicamentos veterinários<sup>9</sup>.

Diante dos expostos acima, vê-se a importância do trabalho do farmacêutico tanto para a adequação de validação de métodos, quanto para a colheita fiscal dos medicamentos veterinários comercializados no país, uma vez que, muitos medicamentos utilizados na medicina veterinária também são de uso humano, o que pode gerar resistência bacteriana, colocando em risco a saúde da população.

No presente trabalho, pode ser observada também a escassez de dados de trabalhos já realizados para a detecção de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal, que tenham utilizado como parâmetro de contaminação os LMRs estabelecidos pela ANVISA. Esse controle é importante para saber o grau de exposição que a população está sofrendo e se está correndo risco de toxicidade. Outra questão, que deve ser levada em consideração pelos órgãos de fiscalização, é se já foram estabelecidos os IDA de todos os resíduos de fármacos veterinários utilizados no Brasil, para que não coloque em risco o consumidor aos efeitos tóxicos dos resíduos presentes nos alimentos de origem animal.

A realização do controle de LMRs em alimentos de origem animal, estabelecer a IDA de resíduos de medicamentos e a orientação sobre o uso consciente desses medicamentos junto aos produtores, também são competências do farmacêutico, enfatizando a necessidade desse profissional nessa área.

## **Conclusão**

Apesar da melhora no controle de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal pelos órgãos de fiscalização no Brasil, o país está longe

de chegar ao nível de excelência, portanto, se vê necessário um controle mais rígido por parte dos produtores, da ANVISA e do MAPA.

No decorrer do trabalho, observa-se que a deficiência nessa área de fiscalização e controle de resíduos de fármacos veterinários não é peculiar do Brasil, mas que também está presente em outros países, o que prova ser indispensável a atenção tanto dos órgãos internacionais responsáveis pela fiscalização, assim como de pesquisadores nessa área.

## Bibliografia:

- [1] AGRICULTURA. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/comunicacao/noticias/2014/12/produto-interno-bruto-da-agropecuaria-deve-ser-de-rs-1-trilhao>. Acesso dia 6 de agosto de 2015.
- [2] AGROINVESTBRASIL. Disponível em: <http://agroinvestbrasil.com.br/agronegocio-brasil>. Acesso dia 6 de agosto de 2015.
- [3] Embrapa Gado de Leite (CNPGL). Disponível em: <https://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Leite/LeiteCerrado/importancia.html>. Acesso dia 6 de agosto de 2015.
- [4] Brondi, S.H.G.; Souza, G.B.; Nogueira, A.R.A. Desenvolvimento e Validação do Método de QUECHERS na determinação de resíduos de medicamentos veterinários em leite e carne de búfalo. *Quim. Nova*, v. 36, n. 1, p. 153-158, 2013.
- [5] Ferreira et al. Panorama da ocorrência de resíduos de medicamentos veterinários em leite no Brasil. *Segurança Alimentar e Nutricional*. Campinas, SP. p.30-49. 2012.
- [6] Magnavita, A. P. A. Avaliação das Características Físico-Químicas e da Presença de Resíduos de Antimicrobianos em Leite Pasteurizado nas regiões Sudoeste e Sul Bahiano. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), Programa de Pós-Graduação. Título de Mestre. Itapetinga, BA. 2012.
- [7] Silva, E.P.; Souza, J. R.; Caldas, E.D. Resíduos de Medicamentos veterinários em leite e ovos. *Quim. Nova*, v. 37, n 1, p.111-122, 2014.
- [8] Spisso, BF et al. Resíduos e contaminantes químicos em alimentos de origem animal no Brasil: histórico, legislação e atuação da vigilância sanitária e demais sistemas regulatórios. *Ciências e Saúde Coletiva*, 14(6). p. 2091-2106, 2007.
- [9] Rath, S.; Mejia, M. J. M.; Schröder, K. H. C. Considerações e implicações práticas do guia de validação e controle de qualidade analítica de fármacos em produtos para alimentação animal e medicamentos veterinários. *Quim. Nova*, v. XY, n. 00, p.1-12, 2015.
- [10] MITCHELL, J. M.; GRIFFITHS, M.W.; MCEWEN, S. A.; MCNAB, W. B.; YEE, A. J. Antimicrobial drug residues in milk and meat: causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and test performance. *Journal of Food Protection*, v.61, n.6, p.742-756, 1998.
- [11] Mota L. M., et al. Uso racional de antimicrobianos. *Medicina Ribeirão Preto*. [www.fmrp.usp.br/revista](http://www.fmrp.usp.br/revista). v.43. cap.2. p. 164-172. 2010.
- [12] GORNI, R.; CABRINI, S. Dificuldades e demandas da indústria sobre testes para detecção de resíduos de antibióticos em leite. In: BRITO, J. R. F. (Ed.) *Diagnóstico da qualidade do leite, impacto para a indústria e a questão dos resíduos de antibióticos*. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, p. 97-102, 2003.
- [13] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal (PAMVET). Relatório 2006-2007, Monitoramento de Resíduos em Leite Exposto ao Consumo. p. 17. 2009.
- [14] Ruela, I.C.A.; et al. Otimização e Validação de Método para Determinação de Resíduos de Oxitetraciclina, Tetraciclina e Clortetraciclina em Leite por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. *Cienc. Technol. Aliment*, Campinas, v.25. cap. 1. 2005.
- [15] GOMES, D. M. Resíduos de Antibióticos Promotores de Crescimento em Produtos de Origem Animal. Monografia para o título de especialista em Qualidade em Alimentos. Universidade de Brasília, DF, abril de 2004.

- [16] Arsand, J. B. Desenvolvimento e Validação de Método de *Screening* por LC-QTOF-MS e Método Quantitativo por LC-MS/MS para Análise de Antibióticos da Classe Aminoglicosídeos em Alimentos de Origem Animal. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Tese de Mestrado. Porto Alegre, RGS. Fev. 2015.
- [17] Oliveira, JFP et al. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2006. 21(4). P. 444-452.
- [18] ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso dia: 27 de agosto de 2015.
- [19] PAMVET. Monitoramento de resíduos em leite exposto ao consumo, Relatório 2006-2007, ANVISA. p.17. 2009.
- [20] Machado, J. A. C. de, et al. Quinolonas: Revisão de Literatura. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça. n.12, p.1, periódicos semestral, 2009.
- [21] SBQ. Sociedade Brasileira de Química. Disponível em: <http://qnint.sbq.org.br>. Acesso dia: 25 de agosto de 2015.
- [22] Venturini, C. D. et al. Interações entre Antiparasitários e Alimentos. Rev Ciênc Farm Básica Apl. Programa de Pós-Graduação, Pontifícia Universidade Católica do RGS, Porto Alegre, RS.
- [23] Picó, Y. Análise Química de Alimentos. Editora Campus. Disponível em: <books.google.com.br>. Acesso dia 27 de agosto de 2015.
- [24] Santos, P. R.; et al. Nematódeos Gastrointestinais de bovinos – Revisão. Revista Científica de Medicina Veterinária. Faculdade de ensino Superior e Integral de Garça (FAEF). Ano XXIV. N 24. Periódico Semestral, 2015.
- [25] Baldani, L. A.; Sousa, R. V. de; Miguel, A. G. Farmacologia dos Principais Antiparasitários de uso na Medicina Veterinária. Universidade Federal de Lavras (UFL). 1999.
- [26] Venturini, C. D. et al. Interações entre Antiparasitários e Alimentos. Rev Ciênc Farm Básica Apl. Programa de Pós-Graduação, Pontifícia Universidade Católica do RGS, Porto Alegre, RS.
- [27] Diniz, S. A. de. Avaliação de risco à presença de resíduos de avermectinas na carne bovina sob Inspeção Federal associada às práticas de produção pecuária no Brasil entre 2002-2013. Título de Doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). 2015.
- [28] AGRICULTURA. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br>. Acesso dia: 05 de setembro de 2015.
- [29] SLIDESHARE. Disponível em: <http://pt.slideshare.net/taillanycaroline/frmacos-anti-helmnticos-e-antiprotozorios>. Acesso dia 02 de setembro de 2015.
- [30] Silva, H. C. PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E ATIVIDADE ENDECTOCIDA DE UMA NOVA FORMULAÇÃO CONTENDO AVERMECTINAS, VIA TÓPICA (POUR-ON), EM BOVINOS, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal. 2008.
- [31] Sanavria, A. Drogas Anti-Helmínticas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ).
- [32] Sassini, André. DETERMINAÇÃO DE PESTICIDAS PIRETRÓIDES EM LEITE BOVINO POR MEIO DA CROMATOGRÁFIA A GÁS ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ARMADILHA IÔNICA - GC/ITM S ("ION TRAP" ). Tese de Mestrado. IPEN-Autarquia Associada à Universidade de São Paulo. São Paulo. 2002.
- [33] TOXICOLOGIA APLICADA. Disponível em: <http://lct-ead.nutes.ufrj.br/toxicologia/mXII.piret.htm>. Acesso dia 13 de setembro de 2015.

- [34] ANTIPARASITABOV. Disponível em: [antiparasitabov.wordpress.com/2014/06/29/piretroides/](http://antiparasitabov.wordpress.com/2014/06/29/piretroides/). Acesso dia 22 de dezembro de 2015.
- [35] Batatinha, M. J. M. Produtos de Uso Veterinário. Representante do CFMV na CST/ANVISA. Universidade Federal da Bahia.
- [36] SCG. SISTEMA GESTOR DE CONCURSOS. Disponível em: <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-02/toxicologia-dos-agrotoxicos-jatai-06.10.11.pdf>. Acesso dia 18 de setembro de 2015.
- [37] Cavaliere, M. J.; et al. Miotoxicidade por organofosforados. Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz. Rev. Saúde Pública, 30 (3). São Paulo, 1996.
- [38] Vieira, et al. Detecção de resíduos de antibióticos em amostras de leite pasteurizado do Estado do Paraná, Brasil. Ciências Agrárias, Londrina, v. 33., n. 2., p. 791-796, 2012.
- [39] Toscan, A.; et al. Resíduos de Antimicrobianos em Leite na Região Sudoeste do Paraná. *Synergismus scientifica* UTFPR, Pato Branco , 10 (1). 2015.
- [40] Silva, D. P. de; et al. OCORRÊNCIA DE RESÍDUOS DE ANTIBIÓTICOS EM LEITE DE CÉLULAS DE REFRIGERAÇÃO DA REGIÃO SUL DO ESTADO DO PARÁ – BRASIL. Rev. Agrotecnologia, Anápolis, GO, v. 4, n. 2, p. 99 - 117, 2013.
- [41] Nunes, E. R. C. Avaliação de Resíduos de Antimicrobianos em Leite *in natura* Procedente do Rebanho Bovino Leiteiro da Microrregião de Garanhuns-Pernambuco. Tese de Mestrado. Universidades Federal Rural de Pernambuco. 2013.
- [42] Santos, A. F. S.S.; et al. Detecção de Resíduos de Antimicrobianos no Leite. Artigo de Revisão. Instituto de Zootecnia. São Paulo, 2011.
- [43] Prestes, O. D. Método Rápido para a Determinação Simultânea de Resíduos de Agrotóxicos e Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal por LC-MS/MS. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, 2011.
- [44] Borges, J. P. R; et al. Monitoramento de resíduos de antimicrobianos e antiparasitários em leite no âmbito do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes – PNCRC do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA. Brasília. 2013.
- [45] Prestes, O. D.; et al. O ESTADO DA ARTE NA DETERMINAÇÃO DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS EM ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL EMPREGANDO TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS ACOPLADAS À ESPECTROMETRIA DE MASSAS. *Quim. Nova*, Vol. 36, No. 5, 697-710, 2013.
- [46] Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 27 jan. 1999. Seção 1, p. 1.
- [47] Paschoal, J. A. R.; et al. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS PARA A DETERMINAÇÃO DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS EM ALIMENTOS. *Quim. Nova*, v. 31, n. 5, p.1190-1198, 2008.
- [48] ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso dia, 23 de setembro de 2015.
- [49] Borges, J. P. R; et al. Monitoramento de resíduos de antimicrobianos e antiparasitários em leite no âmbito do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes – PNCRC do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA. Brasília. 2013.
- [50] ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/pamvet/pamvet.pdf>. Acesso dia 24 de setembro de 2015.

- [51] EMBRAPA. Disponível em: [www.embrapa.br/documents/1355242/2359486/01+-RESÍDUOS+E+VISÃO+DO+CODEX+-Joao+Palermo.pdf/39652bf0-4b51-4041-be12-a25e1b390af2](http://www.embrapa.br/documents/1355242/2359486/01+-RESÍDUOS+E+VISÃO+DO+CODEX+-Joao+Palermo.pdf/39652bf0-4b51-4041-be12-a25e1b390af2). Acesso dia 29 de dezembro de 2015.
- [52] ANVISA. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/alimentos/pamvet/relatorio\\_02\\_03.pdf](http://www.anvisa.gov.br/alimentos/pamvet/relatorio_02_03.pdf). Acesso dia 24 de setembro de 2015.
- [53] CILEITE. Disponível em: <http://www.cileite.com.br/panorama/qualidade19.html>. Acesso dia 28 de dezembro de 2015.
- [54] ZOETIS. Disponível em: [www.zoetis.com.br](http://www.zoetis.com.br). Acesso dia 28 de dezembro de 2015.
- [55] Brondi, S. H. G.; et al. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO QuEChERS NA DETERMINAÇÃO DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS EM LEITE E CARNE DE BÚFALO. *Quim. Nova*, Vol. 36, No. 1, 153-158, 2013.
- [56] Prestes, O. D.; et al. QuEChERS: possibilidades e tendências no preparo de amostra para determinação multirresíduo de pesticidas em alimentos. *Scientia Chromatographica*, 3(1). p.51-64. Instituto Internacional de Cromatografia, 2011. Santa Maria, RS.
- [57] Reyes, F. G. R. et al. Medicamentos veterinários na apicultura: metodologias analíticas para determinação de resíduos no mel. *Revista Brasileira de Toxicologia* v.20, n.1 e 2, p.21-28, 2007.

Dados finais

/ /

---

Bruna Cristina Ulian Silva RA – 201011101

De acordo:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosangela Peccinini