



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

**PATRÍCIA MARINHO MÜLLER**

**Ocorrência de resíduos de avermectinas no leite produzido no  
estado de Pernambuco.**

**Recife – Pernambuco**  
**2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**

**PATRÍCIA MARINHO MÜLLER**

**Ocorrência de resíduos de avermectinas no leite produzido no estado de Pernambuco.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco como pré-requisito para obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Rinaldo Aparecido Mota  
Co-orientadora: Profa. Dra. Elizabeth Sampaio de Medeiros

**Recife – Pernambuco**

**2015**

**PATRÍCIA MARINHO MÜLLER**

**Ocorrência de resíduos de avermectinas no leite produzido no estado de Pernambuco.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco como pré-requisito para obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal.

**APROVADA EM** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Rinaldo Aparecido Mota  
Orientador - Presidente

---

Profa. Dra. Elizabeth Sampaio de Medeiros  
Primeiro Membro

---

Profa. Dra. Andrea Paiva Botelho Lapenda de Moura  
Segundo Membro

---

Dra. Débora Rochelly Alves Ferreira  
Terceiro Membro

A Deus e à minha família pelo  
apoio durante todos os  
momentos de minha vida.

**DEDICO**

## **Agradecimentos**

Primeiramente, agradeço a Deus por proporcionar grandes realizações na minha vida e permitir que eu as compartilhe com uma família e amigos maravilhosos.

Ao meu pai, à minha mãe e ao meu irmão por me apoiar e ajudar sempre e em tudo. Mesmo com a distância física estão sempre presentes comigo onde quer que eu esteja.

Aos meus avós maternos, Genoveva e Juarez, e paternos, Cléa e Müller, sempre disposto a fazer o que for preciso por mim.

Ao meu namorado, Álvaro, pelo carinho, atenção e cuidado, buscando sempre me ajudar nas questões emocionais e técnicas.

Aos meus tios e tias, primos e primas, sempre felizes com minhas conquistas.

Ao meu orientador, Professor Rinaldo Mota, que me forneceu suporte para a realização desta pesquisa, me proporcionando grandes ensinamentos.

À minha co-orientadora querida, Professora Elizabeth Sampaio, grande amiga e parceira, sempre disponível quando precisei e disposta a tudo para me ajudar na pesquisa e na vida.

A um grande incentivador e apoiador desta pós-graduação, tio Glênio Barros, que, infelizmente, não tive a oportunidade dos seus ensinamentos em sala de aula, mas, felizmente, pude aprender com ele aspectos extras sala de aula... ensinamentos para a vida.

A uma grande amiga, Karla Danielle, que apareceu na minha vida de surpresa, mas que tanto me identifiquei e aprendi com ela.

Às minhas amigas de vida, de graduação e de alma, Fernanda Lavínia, Lidiane Guabiraba, Mychelle Barros e Tamyres Izarely.

Á Edna, secretária do Programa de Pós-Graduação em Bioci

A Universidade Federal Rural de Pernambuco por me proporcionar este curso de pós-graduação como aperfeiçoamento para minha vida profissional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro, essencial para execução da pesquisa.

Aos meus colegas do LANAGRO/RS, Dr. Marcos Colombo, Dr. Gabriel Rübensam e Dr. Fabiano Barreto, pelo acolhimento, parceria e colaboração para a execução do projeto.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

*Não sabendo que era  
impossível, ele foi lá e fez!*

(Jean Cocteau)

**Resumo:** O leite é o alimento de origem animal mais consumido pela população, assim é importante que apresente condições higiênicas adequadas e que esteja livre de contaminantes químicos das mais diversas origens. Objetivou-se com esse estudo avaliar a ocorrência de resíduos de avermectinas no leite produzido no estado de Pernambuco. As coletas foram realizadas em dois momentos, uma no período seco e outra no período chuvoso em do estado de Pernambuco, sendo coletadas, 60 e 48 amostras, respectivamente. As amostras de leite foram provenientes de laticínios que possuíam Serviço de Inspeção Federal (S.I.F.) ou Serviço de Inspeção Estadual (S.I.E.) localizados em oito diferentes municípios do estado. Cada amostra de leite foi acondicionada em frascos estéreis de plástico, permanecendo congeladas a  $-18^{\circ}\text{C}$  até o seu processamento. Foram transportadas congeladas, até o LANAGRO/RS e analisadas por Cromatografia Líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS). No período seco obteve-se 46,7% (28/60) das amostras com resíduos acima do Limite de Detecção (LD), 1,7% (01/60) com nível acima do Limite Quantificável (LQ) e em 51,6% (31/60) das amostras não se detectou resíduos. Já no período chuvoso, 6,25% (03/48) apresentaram resíduos de avermectinas acima do LD. Em 93,75% (45/48) não houve detecção de resíduos da substância estudada. Considerando-se o total de amostras nos dois períodos (108), observou-se que em 70,37% (76/108) das amostras não se detectou resíduos de avermectinas. Já 28,07% (31/108) das amostras apresentaram resíduos de avermectinas em quantidades acima do LD, porém abaixo do LQ. Apenas 0,93% (1/108) das amostras estava acima do LQ. Não se detectou amostras com quantidades de avermectinas acima do Limite Máximo de Resíduo (LMR). As amostras de leite estudado não expõem a riscos a saúde humana, devido ao baixo nível de resíduos presentes. No entanto, dados de monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários são essenciais para avaliar a exposição humana a estes compostos.

Palavras-chave: antiparasitários, contaminação, leite, Limite Máximo de Resíduo, medicamentos veterinários.



**Abstract:** Milk is the food of animal origin most consumed by the population, thereby it is important to provide appropriate hygienic conditions and is free of chemical contaminants from many different backgrounds. The objective of this study was to evaluate the occurrence of avermectin residues in milk produced in the state of Pernambuco. The samples were collected in two distinctly periods: dry season and wet season, in Pernambuco State, being collected 60 and 48 samples, respectively. Milk samples were from dairy that had the Federal Inspection Service (F.I.S.) or State Inspection Service (E.I.S.), located in eight different cities in the state. The milk samples were analysed in LANAGRO/RS by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). In the dry period there were obtained 46,7% (28/60) of the samples above the Detection Limit (DL), 1,7% (01/60) samples with levels beyond the Quantifiable Limit (QL) and in 51,6% (31/60) of the samples, no avermectins residues were detected. Still, in the dry period, 6,25% (03/48) had avermectins residues above the DL. In 93,75% (45/48) there were no residues detection of the studied substance. Considering the total number of samples in the two periods (108), it was noted that at 70.37% (76/108) no avermectins residues were detected in the samples. Still in 28.07% (31/108) of the samples had avermectins residues above the DL, but below the QL. Only 0,93% (1/108) of the samples were above the QL. No samples were detected with amounts of avermectins residues above the Maximum Residues Limit (MRL). The studied milk does not expose risks to the population health, due to the low levels of avermectins residues present, although data monitoring of veterinary medicinal products are essential to assess human exposure to these compounds.

Key words: antiparasitics, contamination, milk, Maximum Residues Limit, veterinary drugs.

## Sumário

<b>Introdução</b> .....	<b>13</b>
<b>Revisão bibliográfica</b> .....	<b>15</b>
Leite produzido no Brasil .....	<b>15</b>
Utilização de antiparasitários e seu impacto sobre a produção de leite .....	<b>16</b>
Avermectinas .....	<b>18</b>
Resíduos de medicamentos veterinários no leite .....	<b>19</b>
Resíduos e seus riscos .....	<b>22</b>
Programas Federais para análise de resíduos de medicamentos .....	<b>24</b>
PAMVet .....	<b>24</b>
PNCRC .....	<b>26</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>28</b>
Objetivo Geral .....	<b>28</b>
Objetivos Específicos .....	<b>28</b>
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	<b>29</b>
<b>ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	<b>36</b>
Resumo.....	<b>36</b>
Abstract .....	<b>36</b>
Introdução .....	<b>37</b>
Material e Métodos .....	<b>37</b>
Resultados e Discussão.....	<b>39</b>
Agradecimentos .....	<b>43</b>
Referências Bibliográficas.....	<b>43</b>
Tabelas .....	<b>48</b>
Figuras .....	<b>50</b>

## **Lista de figuras**

<b>Figura 01 - Gráfico de aquisição de leite no Brasil 1997-2012 .....</b>	<b>15</b>
<b>Figura 02 - Árvore decisória para estabelecimento de LMRs no Brasil .....</b>	<b>25</b>

## **Lista de tabelas**

<b>Tabela 01 - Avermectinas analisadas pelo PAMVet e seus respectivos LMRs (<math>\mu\text{g/L}</math>) adotados ao longo dos anos .....</b>	<b>26</b>
<b>Tabela 02 - Avermectinas analisadas ao longo dos anos de atuação do PNCRC e seus respectivos valores de LMRs (<math>\mu\text{g/L}</math>) .....</b>	<b>27</b>

## Introdução

A composição do leite o transforma em um alimento altamente nutritivo e de fácil assimilação, condição que o torna adequado para o consumo humano (SOUZA, 2010). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2003) o leite é o alimento de origem animal mais consumido pela população brasileira e de importante papel na alimentação de grupos populacionais específicos, como crianças e idosos. Por se tratar de um alimento completo, rico em proteínas, vitaminas, gordura, carboidratos e sais minerais, torna-se uma fonte importante de nutrientes acessível para o homem (BELTRAME e MACHINSKI JUNIOR, 2005; MARTINS e ANDRADE, 2011).

A qualidade do leite é um dos temas em maior evidência dentro da produção leiteira do país. Este assunto constitui um dos maiores entraves da cadeia produtiva deste alimento no Brasil, interferindo negativamente na produção e rendimento dos derivados lácteos (MATTOS et al., 2010).

Um dos fatores que interferem negativamente na qualidade do leite e na segurança alimentar é a presença de resíduos de medicamentos veterinários. As altas taxas de contaminação com resíduos podem ocorrer quando não existe uma conscientização dos criadores e melhorias das condições de higiene e da eficácia da inspeção dos alimentos (ERGIN KAYA e FILAZI, 2010). A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura/Organização Mundial de Saúde (FAO/OMS) conceitua resíduo como droga veterinária ou fração da droga, seus metabólitos, produtos da conversão ou reação e impurezas que permanecem no alimento originário de animais tratados (PICININ, 2013).

Nem todos os fármacos e compostos químicos aos quais os animais ficam expostos, deixam resíduos perigosos à saúde humana (BRASIL, 1999). As concentrações da maioria dos resíduos químicos com possibilidade de serem detectadas nos produtos de origem animal são suficientemente baixas para que, com raras exceções, provoquem efeitos nocivos durante uma única exposição, ou em pequena frequência. Tal fato aumenta a importância da pesquisa de resíduos em leite, afinal trata-se de um dos alimentos mais consumidos pelos seres humanos e

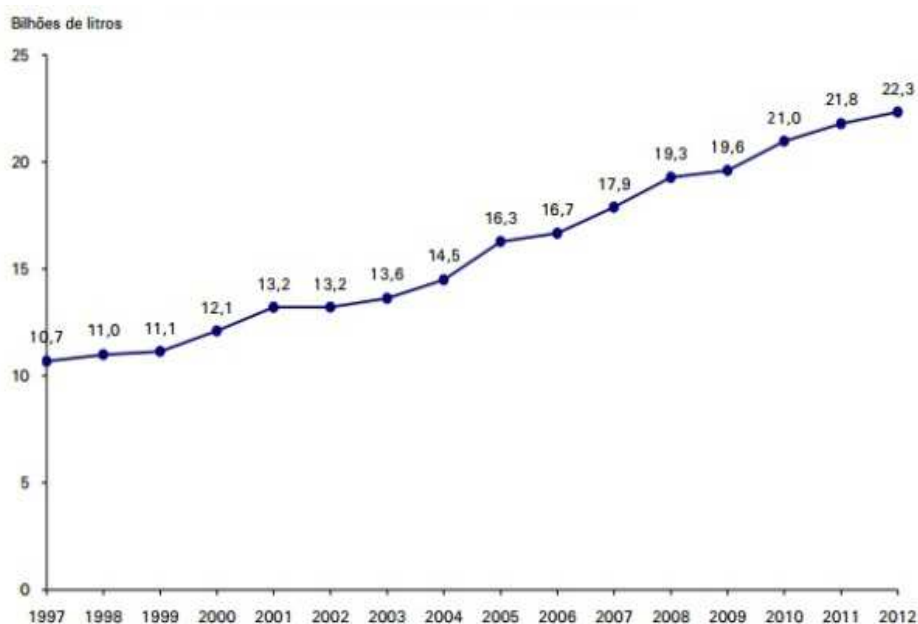
por maior período, estando presente na mesa do consumidor desde a infância até os últimos anos de vida (PICININ, 2013). E mesmo aqueles resíduos reconhecidos como potencialmente nocivos somente permitem tal condição quando ultrapassam o valor do Limite Máximo de Resíduo (LMR) que o alimento pode conter, sem prejuízo da integridade orgânica dos seres humanos. No Brasil, estabelecer os LMRs é competência do Ministério da Saúde (MS). No caso de não estarem estabelecidos por este Ministério, utilizam-se os recomendados pelo *Codex Alimentarius* (BRASIL, 1999).

Animais produtores de leite são frequentemente tratados com antiparasitários em ações profiláticas ou terapêuticas. As avermectinas são os mais utilizados na pecuária para tratamento de um amplo espectro de doenças parasitárias e a utilização desses medicamentos pode deixar resíduos no leite, que se for ingerido pela população constitui um risco à saúde pública (DELGADO et al., 2009), não devendo ultrapassar o LMR determinado (PACHECO-SILVA et al., 2014). Justifica-se a realização desse estudo devido à ausência de monitoramento por parte de órgãos governamentais, como o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) e a ANVISA, assim como de outras pesquisas quanto à presença de resíduos de avermectinas no leite no estado de Pernambuco.

## Revisão bibliográfica

### Leite produzido no Brasil

O Brasil é o quarto maior produtor mundial de leite, atrás dos Estados Unidos, Índia e China (FAO, 2012). A produção de leite no Brasil é um dos setores mais importantes para a economia do país, vem apresentando crescimento significativo e gerando empregos para milhões de brasileiros (SOARES, 2014). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a aquisição de leite no Brasil (Figura 01) apresenta-se em crescimento desde a primeira apuração, em 1997, até a última realizada em 2012 (IBGE, 2013a).



**Fig. 01. Gráfico de aquisição de leite no Brasil 1997-2012**

O volume de leite cru adquirido pelas indústrias lácteas sob inspeção sanitária, apurado pela Pesquisa Trimestral do Leite, realizada pelo IBGE, foi de 22,338 bilhões de litros em 2012. Isto significa que 69,1% do total de leite produzido

no Brasil foi destinado a estabelecimentos industriais sob inspeção sanitária cadastrados nas estatísticas oficiais (IBGE, 2012).

No entanto, em todos os meses do 4º trimestre de 2012 ocorreram quedas na captação de leite. Essas quedas iniciaram em setembro, tendo como principal causa a seca acentuada que acometeu o país, prejudicando as pastagens, sobretudo nas regiões Norte e Nordeste, reduzindo a produtividade e produção de leite (IBGE, 2013a; IBGE, 2013b).

A região Nordeste é responsável por aproximadamente 5% de todo o leite bovino produzido no país (IBGE, 2013c). No ano de 2012, a Bahia apresentava-se como o principal estado produtor da região, seguido pelo estado de Pernambuco (IBGE, 2013a). Pernambuco tem sua maior produção de leite localizada na região Agreste do estado, que fica entre a Zona da Mata e o Sertão (MATTOS et al., 2010). Essa região, conhecida como a mais importante bacia leiteira do estado, tem na atividade leiteira sua principal base de sustentação econômica, com produção de leite e derivados de forma artesanal e industrial (PACHECO, 2011).

Antes da seca, a bacia leiteira de Pernambuco chegou a produzir 2,5 milhões de litros de leite por dia. Durante a estiagem, a produção despencou para 700 mil litros diários. No entanto, atualmente, com a temporada de chuvas, a produção voltou a crescer: passou para 1,6 milhão de litros por dia (IPA, 2014).

### **Utilização de antiparasitários e seu impacto sobre a produção de leite**

No Brasil, apesar da inexistência de estimativas oficiais, acredita-se que as perdas em produtividade sejam elevadas, considerando-se que o clima da maioria das regiões brasileiras é favorável a doenças parasitárias (AZEVEDO et al., 2008). A elevada prolificidade, adaptabilidade e resistência a diversas condições climáticas fazem com que tanto ecto quanto endoparasitas tenham ampla distribuição geográfica e alta prevalência, tanto em regiões com clima temperado como clima tropical (COSTA et al., 2009). Encontra-se sobre a região Nordeste uma alta



variedade climática, levando-se em conta o regime de chuvas, podendo-se verificar desde o clima semi-árido no interior da região, até o clima chuvoso, principalmente na costa leste (LIRA et al., 2006).

O controle de parasitos em bovinos é um importante fator na produção, uma vez que os parasitos causam grandes perdas econômicas devido à queda de produtividade e transmissão de patógenos, podendo ocasionar morte em alguns animais (DELGADO et al., 2009). As perdas provocadas pelos ectoparasitos provocam reduções drásticas nas produções de carne e de leite. O país deixa de produzir 26 milhões de arrobas de carne/ano e quatro bilhões de litros de leite/ano, refletindo em prejuízos da ordem de R\$ 2,24 bilhões (MARINI et al., 2010). Sendo assim, os prejuízos econômicos e físicos, decorrentes das infestações e infecções por parasitos podem ser minimizados com o controle químico, representado por uma variedade de princípios ativos existentes no mercado (MENDONÇA, 2010).

Segundo estimativas do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal (SINDAN), o faturamento com a venda de medicamentos para animais foi de R\$3.956 bilhões no ano de 2013. Os medicamentos antiparasitários faturaram, no mesmo ano, cerca de R\$ 989 milhões de reais, representando, aproximadamente, 25% do faturamento da atividade (SINDAN, 2014).

Atualmente, existem 1.359 medicamentos licenciados pelo MAPA para uso na bovinocultura brasileira. Dentre estes, a classe terapêutica que apresenta maior número de medicamentos são os antiparasitários (ectoparasiticidas, endoparasiticidas e endectocidas), com 403 medicamentos cadastrados disponíveis para comercialização e uso (SINDAN, 2014). Dentre essas formulações, 127 contêm avermectinas na sua composição, sendo 52 com abamectina (ABA), 01 com doramectina (DOR), 01 com eprinomectina (EPR), 72 com ivermectina (IVE) e 01 com moxidectina (MOX). Estas avermectinas são as drogas antiparasitárias mais administradas para os bovinos, representando mais de 35% de todos os medicamentos contra parasitas comercializadas no país (SINDAN, 2014; PACHECO-SILVA et al., 2014).

As avermectinas são medicamentos de uso frequente na medicina veterinária para o controle de endo e/ou ectoparasitas na forma de uma ampla gama de produtos comerciais como vermífugos e larvicidas (BELTRAME e MACHINSKI JUNIOR, 2005). A preferência pelas avermectinas é provavelmente uma consequência da sua atividade endectocida estendida e devido às taxas de eliminação lenta destes compostos em bovinos. No entanto, a maior persistência destes compostos no corpo pode também conduzir à presença de resíduos em alimentos de origem animal, em níveis superiores aos LMRs instituídos pelos diferentes países, causando riscos indesejáveis à saúde pública associados ao seu consumo (RÜBENSAM et al., 2013). Além disso, a presença de resíduos em um alimento acima do LMR estabelecido indica que o produto não foi utilizado segundo as boas práticas de uso de medicamentos veterinários (BPMV), ou o uso de um produto não autorizado (PACHECO-SILVA et al., 2014).

## **Avermectinas**

As avermectinas foram descobertas por um grupo de pesquisadores através do processo de fermentação de um fungo (*Streptomyces avermetilis*) isolado de uma amostra de solo coletado próximo ao Golfo de Kawana, no Japão (BURG et al., 1979). O termo avermectina é formado pelo prefixo grego primitivo *a* que significa *sem*; *verme*, do latim *vermis*, e *ecto* do grego *ektos*, que significa *externo*, indicando sua ação sobre endo e ectoparasitas (GERENUTTI e SPINOSA, 1997).

A atividade das avermectinas foi mostrada contra um grande número de nematóides e artrópodes em animais domésticos e seu mecanismo de ação conduz à paralisia dos parasitas (HOTSON, 1982). O mecanismo de ação da ivermectina baseia-se na paralisia em artrópodes e nematóides ao aumentar a permeabilidade da membrana celular para os íons cloro (Cl<sup>-</sup>), com resultante hiperpolarização e paralisia da musculatura da faringe e do corpo dos parasitas. Os efeitos paralisantes são mediados pelos canais de cloro ligados ao ácido gama amino butírico (GABA), ou ao glutamato (SANTOS, 2013). Com o aumento do fluxo de íons cloreto para

dentro das sinapses nervosas em vermes, e no sistema neuromuscular em artrópodes, resulta na paralisia levando à morte de nematóides e artrópodes (SHOOP et al.,1995). Sua baixa toxicidade para os mamíferos é explicada pela impossibilidade de atravessar a barreira hematocefálica (BHE), pois apresentam alto peso molecular, não atingindo, assim, tais receptores, pelo fato de restringirem-se quase que, exclusivamente, ao sistema nervoso central (MARTIN et al., 1997).

As avermectinas possuem um largo espectro de atividade em doses baixas. Elas são administradas por via oral, subcutânea ou tópica e possuem ação sistêmica. A lipossolubilidade destes compostos favorece a deposição no local de aplicação por via subcutânea, o que prolonga o tempo de permanência deles no organismo. As concentrações nos fluidos orgânicos são mantidas por longos períodos podendo se acumular no leite. A presença delas no leite pode colocar em risco a saúde dos consumidores (JESUS, 2007). O *Joint Expert Committee on Food Additives* (JECFA), comitê científico internacional de especialistas em aditivos alimentares administrado pela FAO e pela OMS, concluiu que o potencial e os efeitos tóxicos da abamectina, doramectina e a ivermectina são similares, sendo que o efeito sobre o sistema nervoso de mamíferos é o mais relevante para a avaliação de segurança (ANVISA, 2009).

### **Resíduos de medicamentos veterinários no leite**

O uso de medicamentos veterinários para promover o crescimento, controlar pragas, tratar e prevenir as enfermidades do gado leiteiro pode deixar resíduos potencialmente perigosos no leite e nos derivados lácteos, quando são administrados de maneira indevida, sem respeitar as indicações dos receituários e os períodos de carência. Os principais medicamentos veterinários usados na pecuária leiteira são os antimicrobianos e antiparasitários (FONSECA e SANTOS, 2000).

As altas taxas de contaminação com resíduos podem ocorrer quando não existe uma conscientização dos criadores e melhorias das condições de higiene e da

eficácia da inspeção dos alimentos (ERGIN KAYA e FILAZI, 2010). A presença de resíduos de fármacos no leite, nos últimos anos, tem sido um dos maiores desafios impostos à indústria de alimentos mundial, pois além deles interferirem na manufatura de alguns produtos lácteos, podem causar efeitos colaterais às pessoas que fizerem a ingestão de leite contaminado (CULLOR, 1993). Dessa forma, o leite é considerado adulterado e impróprio para o consumo, pois representa um risco à saúde (FORSYTHE, 2002).

O uso de drogas anti-parasitárias, apesar de ser útil no controle das endo e ectoparasitoses, apresenta algumas limitações. Algumas não são indicadas para uso em animais lactantes e outras só podem ser utilizadas se for respeitar o período de carência recomendado pelo fabricante, uma vez que a glândula mamária funciona também como órgão excretor de metabólitos (SANTOS, 2013). Para o gado de leite, existem diversas recomendações para a não utilização em vacas durante a lactação pela persistência do produto no leite (BELTRAME e MACHINSKI JUNIOR, 2005).

Os possíveis riscos à saúde humana decorrentes do emprego de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos podem estar associados aos resíduos dos mesmos em níveis acima dos LMRs. O LMR é definido como 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, sendo determinado por órgãos internacionais como o *Codex Alimentarius* (FAO e OMS) ou *Food and Drugs Administration* (FDA) (EUA) (ANVISA, 2003). Estes limites são estabelecidos para garantir o uso adequado destes produtos, limitar a exposição e proteger a saúde dos consumidores dos alimentos provenientes de animais tratados (CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION, 2011). O LMR é um importante critério para o auxílio na prevenção da saúde pública, e é estabelecido a partir dos valores da Ingestão Diária Aceitável (IDA) (ANVISA, 2003).

A IDA é definida como a quantidade de uma substância em mg.kg<sup>-1</sup>/peso corpóreo, que pode ser ingerida diariamente, durante toda a vida, sem oferecer risco apreciável e efeitos adversos à saúde de quem consome (ANVISA, 2003). A IDA, determinada para cada ingrediente ativo de praguicidas, é estabelecida com base

em estudos sobre as propriedades físico-químicas, metabólicas, farmacológicas e toxicológicas dos praguicidas, advindas dos estudos conduzidos com animais de laboratórios, e realizados com procedimentos reconhecidos em nível internacional (SANTOS et al., 2007).

Estes limites são determinados em centros de comprovada idoneidade científica, a partir de apurados estudos toxicológicos, de curto e médio prazos, realizados por renomados pesquisadores, em animais de laboratórios, micro-organismos e genomas celulares. Após a conclusão destes estudos, organizações internacionais envolvidas com a saúde pública analisam os resultados e, posteriormente, recomendam os LMRs dos diferentes compostos aprovados, à consideração dos países membros do *Codex Alimentarius*, Programa das Nações Unidas Sobre Harmonização de Normas Alimentares, gerenciado pela FAO/OMS (BRASIL, 1999).

No Brasil, estabelecer LMRs é competência do Ministério da Saúde. No caso de não estarem estabelecidos por este Ministério, utiliza-se os internalizados no MERCOSUL, os recomendados pelo *Codex Alimentarius*, os constantes nas Diretivas da União Européia e os utilizados pelo *Food and Drugs Administration* (FDA)/USA (BRASIL, 1999).

Formulações contendo ABA, DOR, ou IVR não são autorizadas para uso em vacas leiteiras na União Européia (UE) (COMMISSION REGULATION EUROPEAN UNION, 2010). A mesma regulação é aplicada para DOR e IVR nos Estados Unidos (ANDERSEN et al., 2005) . Para o *Codex Alimentarius*, o LMR não é definido para MOX em leite (CODEX ALIMENTARIUS, 1997)

O uso da abamectina e da doramectina, no Brasil, não é autorizado para vacas em lactação, desse modo, o leite não pode conter resíduos delas (BRASIL, 2006), a abamectina é recomendada apenas em gado de corte. O período de carência recomendado para o consumo da carne de animais tratados é de 35 dias após a aplicação (JESUS, 2007).

A utilização da eprinomectina e da ivermectina é permitida e seus LMRs no leite são de 20 µg/L e 10 µg/L, respectivamente. Porém os rótulos de produtos

contendo ivermectina não recomendam a utilização em vacas lactantes (BRASIL, 2006). Segundo a FAO/WHO (2013) a ivermectina possui uma IDA de 0 -1  $\mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1}$  por peso corpóreo (60  $\mu\text{g}$  por pessoa de 60 kg). O tempo de vida no organismo é alto, principalmente no tecido adiposo e rins. Isto se deve principalmente à alta lipofilicidade do metabólito formado (JESUS, 2007). O LMR de resíduos de ivermectina no leite é de 10  $\mu\text{g/L}$  (FAO/WHO, 2013) e segundo a EMA (Agência Européia para Avaliação de Produtos Médicos) (2002), o consumo de leite contaminado com resíduos por crianças pode ultrapassar a IDA por consumirem mais leite em geral do que os adultos.

A doramectina possui uma IDA segundo a FAO/WHO (2004) de 0 – 1  $\mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1}$  de peso corpóreo (60  $\mu\text{g}$  por dia por pessoa de 60kg). É recomendado o uso para o tratamento de gados de corte, mas não em vacas lactantes (JESUS, 2007).

A FAO/WHO (1998) determinou que para eprinomectina a IDA é de 0- 10  $\mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1}$  de peso corpóreo (600  $\mu\text{g}$  por pessoa de 60 Kg). É recomendado o uso para tratamento de gado de corte e vacas leiteiras. Não foi adotado período de carência para a utilização deste fármaco em gados de abate e para vacas em lactação, e isto se deve a sua baixa lipofilicidade e alta hidrosolubilidade (JESUS, 2007).

Por recomendação da FAO/WHO (1998), a moxidectina não deve ser administrada em vacas em lactação, não devendo, portanto, ser encontrado resíduos no leite.

## **Resíduos e seus riscos**

A garantia da inocuidade de grande parcela dos alimentos ofertada ao consumo, quanto à presença de resíduos decorrentes do emprego de drogas veterinárias, agroquímicos e contaminantes ambientais é possibilitada pelo controle de resíduos (BRASIL, 1999). Atualmente, a pecuária dispõe de diferentes medidas para coibir as infecções nos animais que se apóiam no emprego de fármacos com ação profilática ou terapêutica. Nas últimas décadas, o uso dos antiparasitários tem sido uma das alternativas de tratamento de maior eficácia e de uso frequente por

parte dos produtores (LAGÊDO et al., 2011). No entanto, pontos cruciais neste setor são a não adoção de Boas Práticas Agrícolas, uso indevido de produtos veterinários e a não observação do período de carência. Estas e outras práticas podem resultar na presença de resíduos que apresentam efeitos tóxicos ou o desenvolvimento de resistência parasitária de produtos antiparasitários (IDF, 2013).

A eliminação de resíduos farmacológicos e de seus metabólitos através do leite pode apresentar efeitos negativos à saúde humana, pois além de poder desencadear o fenômeno da resistência parasitária, os fármacos utilizados podem apresentar efeitos genotóxicos e/ou teratogênicos (EMA, 2004). Apesar de constituírem-se como um perigo à saúde da população, a presença de resíduos de medicamentos nos alimentos precisa ser mais estudada para se determinar o real risco a que a população está exposta ao consumir alimentos contaminados (IDF, 2013).

Experimentos com intoxicações aguda, subaguda e crônica realizados com a abamectina em ratos, coelhos, cães e macacos demonstraram resultados similares aos da ivermectina, exceto pela maior toxidez desse fármaco. Em geral, entre as principais manifestações clínicas observaram-se midríase, vômitos, tremores, ataxia, depressão, convulsões, coma e morte, com algumas variações entre as espécies (LANKAS e GORDON, 1989 apud. SEIXAS et al., 2006).

Os processos de pasteurização, fervura e esterilização do leite não eliminam os resíduos das avermectinas deste alimento, ocasionando problemas para a indústria e preocupação com a saúde da população consumidora (IMPERIALE et al., 2009).

Para se obter maior segurança no consumo do leite é necessário o estabelecimento de políticas de segurança alimentar e controle desses resíduos em leite e derivados (ANVISA, 2003). Diante desse fato, órgãos governamentais federais criaram programas para verificar a presença desses resíduos em alimentos de origem animal para consumo humano.

## **Programas federais para análise de resíduos de medicamentos**

No Brasil, há dois programas nacionais que monitoram a presença de resíduos de medicamentos veterinários em produtos de origem animal. O Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) é coordenado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e inclui programas setoriais para análise de carne, leite, ovos, mel e pescado. O Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), analisa leite UHT, leite em pó e leite pasteurizado (PACHECO-SILVA et al. 2014).

Os programas utilizam alguns critérios para selecionar os fármacos que serão monitorados ao longo dos anos. De um modo geral, nos programas dos diferentes países, os resíduos são incluídos considerando-se: (1) se uma substância deixa resíduo; (2) a toxicidade do resíduo para a saúde do consumidor; (3) o potencial de exposição da população ao resíduo, referenciado pelos hábitos alimentares e poder aquisitivo das populações, pelos sistemas de criação e de tecnologias utilizadas na produção de carne e alimentos para animais e, pela poluição ambiental; (4) o potencial do mau emprego das drogas que resultam em resíduos, evitado pela utilização de boas práticas agrícolas e pecuárias, especialmente quanto ao uso correto de agrotóxicos e medicamentos veterinários, indicação, dose, via de administração, tempo de carência e descarte das embalagens, entre outras; (5) disponibilidade de metodologias analíticas adequadas, confiáveis, exequíveis e compatíveis com os recursos laboratoriais; (6) superveniência de implicações do comércio internacional, participação do país em blocos econômicos e problemas que tragam riscos à saúde pública; (7) os resíduos que possam constituir barreiras às exportações de produtos de origem animal (BRASIL, 1999).

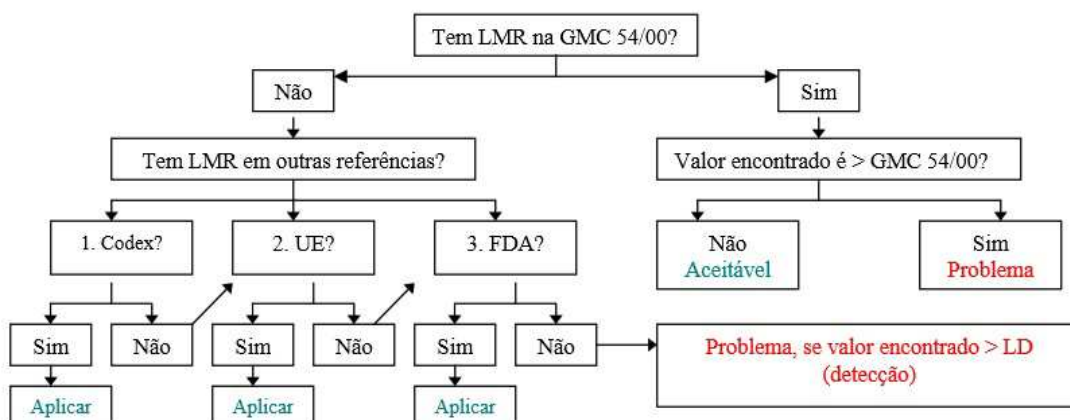
### **PAMVet**

Tendo em vista a importância do tema a ANVISA, criou, em 2001, o Programa Nacional de Controle de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos –



PAMVet. O programa tem como objetivos avaliar o risco da exposição humana decorrente do uso de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos, propor o estabelecimento dos limites máximo de resíduos (LMRs) a serem adotados no Brasil e estimular práticas de controle preventivo nas propriedades produtoras e nas indústrias de laticínios (ANVISA, 2003; Jesus, 2007).

Como ponto de partida para efeito de interpretação dos resultados do PAMVet, são considerados os LMRs de medicamentos veterinários harmonizados no Mercosul (MERCOSUL, 2000). Para aqueles medicamentos veterinários cujos valores de LMR não estão estabelecidos no Mercosul, toma-se por base as referências internacionais na seguinte ordem: *Codex Alimentarius*, União Européia (EU) e *Food and Drug Administration* (FDA), conforme árvore decisória abaixo (Figura 02) (ANVISA, 2005).



**Fig. 02. Árvore decisória para estabelecimento de LMRs no Brasil**

Na implantação do Programa Nacional, elegeu-se o leite como primeiro alimento a ser pesquisado, com base nos dados do IBGE, nos quais o leite é a proteína de origem animal mais consumida pela população brasileira (BRASIL, 2001). No entanto, a meta do PAMVet é avaliar também a carne de frango, carne bovina, carne suína, pescado, ovo de galinha e mel de abelha (ANVISA, 2003).

O PAMVet tem como objetivo detectar os níveis de substâncias químicas em alimentos de origem animal, sujeitos à contaminação por esses resíduos durante a produção. As análises laboratoriais previstas por esse programa se iniciaram com o

leite bovino (UHT, em pó e pasteurizado) e teve duração prevista de cinco anos a partir de seu início, em 2003 (NERO et al., 2007). No primeiro ano, as ações do programa abrangeram apenas estados das regiões Sul e Sudeste, sendo posteriormente estendido para outras regiões do Brasil (ANVISA, 2003). Na divulgação do seu último relatório, referente aos anos de 2006 e 2007, o programa abrangeu alguns estados em todas as regiões do país (ANVISA, 2009) e os valores de referência adotados encontram-se na Tabela 01.

**Tab. 01. Avermectinas analisadas pelo PAMVet e seus respectivos LMRs ( $\mu\text{g/L}$ ) adotados ao longo dos anos**

	<b>2002-2003</b>	<b>2004-2005</b>	<b>2006-2007</b>
<b>ABA</b>	NE	NE	05
<b>DOR</b>	NE	NE	15
<b>EPRI</b>	-	-	-
<b>IVE</b>	10	10	10
<b>MOX</b>	-	-	-

NE: Não Estabelecidos

-: Substância não monitorada pelo programa

O PAMVet é uma estratégia complementar às ações de controle oficial exercidas no campo (produção primária) por outras instâncias governamentais, em especial pelo MAPA, pois avalia o produto no momento do consumo, tal como este é apresentado ao consumidor (ANVISA, 2005).

## **PNCRC**

O Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) é uma ferramenta essencial do MAPA para garantir a qualidade e a segurança do leite fornecido à população brasileira e aos consumidores mundiais. O PNCRC foi

instituído pela Portaria Ministerial nº 51/1986. Suas ações estão direcionadas aos conhecimentos das violações em decorrência ao uso indevido de medicamento veterinário ou de contaminantes ambientais (BRASIL, 2009).

Um dos objetivos do PNCRC é tornar-se parte integrante do esforço destinado à melhoria da produtividade e da qualidade dos alimentos de origem animal colocados à disposição da população brasileira, e secundariamente, proporcionar à nação, condições de se adequar do ponto de vista sanitário, às regras do comércio internacional de alimentos, preconizadas pela Organização Mundial do Comércio (OMC) e órgãos auxiliares (FAO, OIE e WHO) (BRASIL, 2009). O escopo do PNCRC foi criado para análise de resíduos e contaminantes químicos e biológicos em carne, leite, mel e pescado de forma a atender a demanda nacional e internacional (PACHECO-SILVA et al. 2014).

Nos quatro primeiros anos do programa (2006-2009) as avermectinas analisadas no leite eram apenas quatro: ABA, DOR, EPR e IVE. Ao longo dos anos (2010-2014), com o aumento da capacidade analítica dos laboratórios do MAPA o escopo analítico do programa foi readequado, ocorrendo a inclusão da MOX nas análises realizadas. As readequações também foram realizadas em relação aos LMRs das substâncias, que variaram nos quatro primeiros anos (Tabela 02).

**Tab. 02. Avermectinas analisadas ao longo dos anos de atuação do PNCRC e seus respectivos valores de LMRs (µg/L)**

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>ABA</b>	10	NE	NE	10	10	10	10	10	10
<b>DOR</b>	10	15	15	15	15	15	15	15	15
<b>EPR</b>	20	20	20	20	20	20	20	20	20
<b>IVE</b>	10	10	10	10	10	10	10	10	10
<b>MOX</b>	-	-	-	-	10	10	10	10	10

NE: Não Estabelecido

-: Substância não monitorada pelo programa

## **Objetivos**

### **Objetivo Geral**

- Avaliar a ocorrência de resíduos de avermectinas no leite produzido no Estado de Pernambuco.

### **Objetivos Específicos**

- Realizar um levantamento dos laticínios que possuem Serviço de Inspeção Federal (SIF) e Serviço de Inspeção Estadual (SIE) no Estado de Pernambuco;

- Avaliar se existe diferença significativa quanto à presença de resíduos de avermectinas nos leites produzidos em dois períodos do ano (seco e chuvoso).

## Referências Bibliográficas

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos Expostos ao Consumo - PAMVet , Brasília, Novembro, 2003.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal – PAMVet-Relatório 2002/2003 – Monitoramento de Resíduos em Leite Exposto ao Consumo (1º e 2º anos de atividades). Fevereiro, 2005.

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 (5º e 6º anos de atividades). Junho, 2009.

ANDERSEN, W. C.; ROYBAL, J. E.; GONZALES, S. A.; TURNIPSEED, S. B.; PFENNING, A. P.; KUCK, L. R. Determination of TC residues in shrimp and whole milk using LC with UV detection and residue confirmation by MS. *Analytica Chimica Acta*, 529, p.159-165, 2005.

AZEVEDO, D. M. M. R.; ALVES, A. A.; SALES, R. O. Principais ecto e endoparasitas que acometem bovinos leiteiros no Brasil: uma revisão. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*. v.2, n.4, p.43–55, 2008.

BELTRAME, M. A.; MACHINSKI JUNIOR, M. Principais riscos químicos no leite: um problema de saúde pública. *Arquivos de Ciência da Saúde da Unipar, Umuarama*, v.9, n.2, p.141-145, mai./ago., 2005.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 42, de 20 de dezembro de 1999. Disponível em: <[http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/CRC/IN%2042-1999.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/IN%2042-1999.pdf)>. Acesso em: 13 set 2014.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº50, de 20 de fevereiro de 2006. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes. Secretaria de Defesa Agropecuária. Brasília, 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. ANVISA. Programa de análise de resíduos de Drogas Veterinárias em Alimentos. Brasília, 2001.

BURG, R. W.; MILLER, B. M.; BAKER, E. E.; BIRNBAUM, J.; CURRIE, S. A.; HARTMAN, R. KONG, Y., MONAGHAN, R. L.; OLSON, G.; PUTTER, I.; TUNAC, J. B.; WALLICK, H.; STAPLET, E. O.; OIWA, R.; OMURA, S. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, p.361-367, 1979.

CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION. Procedural Manual, Rome, 2011. Disponível em: <[ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/ProcManuals/Manual\\_20e.pdf](ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/ProcManuals/Manual_20e.pdf)>. Acesso em: 21 set 2014.

CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION. Report of the ninth session of the Codex committee on residues of veterinary drugs in foods. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1997.

COMMISSION REGULATION EUROPEAN UNION No 37/2010. Regulations. Official Journal of the European Union, 2010.

COSTA, V. M. M.; SIMÕES, S. V. D.; RIET-CORREA, F. Doenças parasitárias em ruminantes no semi-árido brasileiro. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 29, n. 9, p. 563-568, julho, 2009.

CULLOR, J. S. Antibiotics residues tests for mammary gland secretion. Procedures of mastitis control. *The Veterinary Clinics Of North America: Food and Animal Practice*, v.9, n.3, p.609-620, 1993.

DELGADO, F. E. F.; LIMA, W. S.; CUNHA, A. P.; BELLO, A. C. P. P.; DOMINGUES, L. N.; WANDERLEY, R. P. B.; LEITE, P. V. B.; LEITE, R. C. Verminoses dos bovinos: percepção de pecuaristas em Minas Gerais, Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 18, n. 3, p.29-33, Jaboticabal, jul-set., 2009.

EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Veterinary Medicinal Products. Position Paper on the establishment of MRLs for milk considering the daily intake by children, 2002.

EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Ivermectin - summary report, 2004.

ERGIN KAYA, S.; FILAZI, A. Determination of Antibiotic Residues in Milk Samples. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi. v.16 (Suppl-A), p.31-35, 2010.

FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. Online Edition: "Residues of some veterinary drugs in foods and animals", 1998. Disponível em: <<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-vetdrugs/details.html?substance=350>>. Acesso em: 21 ago 2014.

FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. Online Edition: "Residues of some veterinary drugs in foods and animals", 2004. Disponível em: <<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-vetdrugs/details.html?substance=321>>. Acesso em: 21 ago 2014.

FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food and Agricultural commodities production, 2012. Disponível em: <<http://faostat.fao.org/DesktopDefault.aspx?PageID=339&lang=es>>. Acesso em: 21 ago 2014.

FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. Online Edition: "Residues of some veterinary drugs in foods and animals", 2013. Disponível em: <<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-vetdrugs/details.html?substance=331>>. Acesso em: 21 ago 2014.

FONSECA, L. F. L.; SANTOS, M. V. Qualidade do leite e controle de mastite. São Paulo: Lemos Editorial; 2000

FORSYTHE, S. J. Microbiologia da segurança alimentar. Porto Alegre: Artmed, 425 p, 2002.

GERENUTTI, M.; SPINOSA, H. S. Avermectinas: revisão do uso da ação sobre o SNC. Biotemas. v.10, n.2, p.07-27, 1997.

HOTSON, I. K. The avermectins: a new family of antiparasitic agents. Journal of the South African Veterinary Association, v.53, n.2, p.87-90, 1982.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Produção da Pecuária Municipal 2012. Rio de Janeiro, v.40, p.1–71, 2012. Disponível em: <[ftp://ftp.ibge.gov.br/Producao\\_Pecuaria/Producao\\_da\\_Pecuaria\\_Municipal/2012/ppm2012.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Producao_Pecuaria/Producao_da_Pecuaria_Municipal/2012/ppm2012.pdf)>. Acesso em: 17 set 2014.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatística de Produção Pecuária, 2013a. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/producaoagropecuaria/abate-leite-couro-ovos\\_201204\\_publ\\_completa.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/producaoagropecuaria/abate-leite-couro-ovos_201204_publ_completa.pdf)>. Acesso em: 14 ago 2014.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatística de Produção Pecuária, 2013b. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/producaoagropecuaria/abate-leite-couro-ovos\\_201301\\_publ\\_completa.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/producaoagropecuaria/abate-leite-couro-ovos_201301_publ_completa.pdf)>. Acesso em: 14 ago 2014.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatística de Produção Pecuária, 2013c. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/producaoagropecuaria/abate-leite-couro-ovos\\_201302\\_publ\\_completa.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/producaoagropecuaria/abate-leite-couro-ovos_201302_publ_completa.pdf)>. Acesso em: 14 ago 2014.

IDF - INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION. Bulletin of the International Dairy Federation, 465/2013. Identification and assessment of emerging issues associated with chemical contaminants in dairy products. Disponível em: <<http://www.fil-idf.org/Public/PublicationsPage.php?ID=27121#list>>. Acesso em: 19 ago 2014.

IMPERIALE, F. A.; FARIAS, C.; PIS, A.; SALLOVITZ, J. M.; LIFSCHITZ, A.; LANUSSE, C. Thermal stability of antiparasitic macrocyclic lactones Milk residues during industrial processing. Food Additives and Contaminants, v.26, n.1, p.57-62, Jan., 2009.

IPA – Instituto Agrônomo de Pernambuco. Clipping Eletrônico. 2014. Disponível em: <<http://www.ipa.br/novo/arquivos/clipping/03062014114017139-clipping-03-06-14.pdf>>. Acesso em: 13 set 2014.

JESUS, D. A. Determinação de resíduos de avermectinas no leite por CLAE-EM/EM. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Curitiba, 2007.

LAGÊDO, L. S.; RESENDE, M. F.; LEMOS, M. A. T.; PEREIRA NETTO, A. D. Determinação e quantificação de avermectinas em leite por cromatografia a líquido





PACHECO, M. de S. Leite cru refrigerado do agreste pernambucano: caracterização da qualidade e do sistema de produção. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Ciências Domésticas, Recife, 2011.

PACHECO-SILVA, E.; SOUZA, J. R.; CALDAS, E. D. Resíduos de medicamentos veterinários em leite e ovos. *Química Nova*, v.37, n.1, p.111-122, 2014.

PICININ, L. C. A. Resíduos de produtos de uso veterinário e contaminantes em leite. Tese (Doutorado em Ciência dos Alimentos) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.

RUBENSAM, G.; BARRETO, F.; HOFF, R. B.; PIZZOLATO, T. M. Determination of avermectin and milbemycin residues in bovine muscle by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and fluorescence detection using solvent extraction and low temperature cleanup. *Food Control*, v. 29, p.55-60, 2013.

SANTOS, M. A. T.; AREAS, M. A.; REYES, F. G. Piretróides – uma visão geral. *Alimentos e Nutrição*, v.18, n.3, p.339-349, jul/set. 2007.

SANTOS, P. S. Caracterização físico-química e determinação de resíduos farmacológicos (albendazole e ivermectina) em leite de cabras nativas criadas na caatinga. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Programa de Pós - Graduação em Zootecnia, Itapetinga, 2013.

SEIXAS, J. N.; PEIXOTO, P. V.; ARMIÉN, A. G.; JABOUR, F.F.; BRITO, M. F. Aspectos clínicos e patogênicos da intoxicação por abamectina em bezerros. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v. 26, n. 3, p. 161-166, jul/set. 2006.

SINDAN, Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal, 2014. Disponível em: < <http://www.cpv.com.br/cpv>>. Acesso em: 21 ago 2014.

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

SOARES, K. D. A. Qualidade do leite proveniente de tanques de expansão comunitários no Estado de Alagoas, Brasil. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2014.

SOUZA, D. P. Avaliação da qualidade higiênico-sanitária do leite utilizado no restaurante escola da Universidade Federal de Pelotas. Publicação científica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, v.30, n.01, p.27-30, 2010.

1 **OCORRÊNCIA DE RESÍDUOS DE AVERMECTINAS NO LEITE PRODUZIDO NO ESTADO DE**  
2 **PERNAMBUCO**

3  
4 **OCCURRENCE OF AVERMECTINS RESIDUES IN MILK PRODUCED IN PERNAMBUCO**  
5 **STATE**

6  
7 **RESUMO**

8 O leite é o alimento de origem animal mais consumido pela população, assim é importante que apresente  
9 condições higiênicas adequadas e que esteja livre de contaminantes químicos das mais diversas origens.  
10 Objetivou-se com esse estudo avaliar a ocorrência de resíduos de avermectinas no leite produzido no estado  
11 de Pernambuco. As coletas foram realizadas em dois momentos: no período seco e chuvoso do estado de  
12 Pernambuco, sendo coletadas, 60 e 48 amostras, respectivamente. As amostras de leite foram provenientes  
13 de laticínios que possuíam Serviço de Inspeção Federal (S.I.F.) ou Serviço de Inspeção Estadual (S.I.E.),  
14 localizados em oito diferentes municípios do estado. As amostras de leite foram analisadas no Laboratório  
15 Nacional Agropecuário Rio Grande do Sul (LANAGRO/RS) por meio de Cromatografia Líquida acoplada a  
16 espectrometria de massas (LC-MS/MS). No período seco obteve-se 46,7% (28/60) das amostras com  
17 resíduos acima do Limite de Detecção (LD), 1,7% (01/60) amostra com níveis acima do Limite  
18 Quantificável (LQ) e em 51,6% (31/60) das amostras não se detectou resíduos. Já no período chuvoso,  
19 6,25% (03/48) apresentaram resíduos de avermectinas acima do LD. Em 93,75% (45/48) não houve detecção  
20 de resíduos da substância estudada. Considerando-se o total de amostras nos dois períodos (108), observou-  
21 se que em 70,37% (76/108) das amostras não se detectou resíduos de avermectinas. Já 28,07% (31/108) das  
22 amostras apresentaram resíduos de avermectinas em quantidades acima do LD, porém abaixo do LQ. Apenas  
23 0,93% (1/108) das amostras estava acima do LQ. Não se detectou amostras com quantidades de avermectinas  
24 acima do Limite Máximo de Resíduo (LMR). O leite estudado não expõe a riscos a saúde da população,  
25 devido ao baixo nível de resíduos presentes. No entanto, dados de monitoramento de resíduos de medica-  
26 mentos veterinários são essenciais para avaliar a exposição humana a estes compostos.

27 **TERMOS DE INDEXAÇÃO:** antiparasitários, contaminação, leite, Limite Máximo de Resíduo,  
28 medicamentos veterinários.

29  
30 **ABSTRACT**

31 Milk is the food of animal origin most consumed by the population, thereby it is important to provide  
32 appropriate hygienic conditions and is free of chemical contaminants from many different backgrounds. The  
33 objective of this study was to evaluate the occurrence of avermectin residues in milk produced in  
34 Pernambuco state. The samples were collected in two distinctly periods: dry season and wet season, in

35 Pernambuco state, being collected 60 and 48 samples, respectively. Milk samples were from dairy that had  
36 the Federal Inspection Service (F.I.S.) or State Inspection Service (E.I.S.), located in eight different cities in  
37 the state. The milk samples were analysed in LANAGRO/RS by liquid chromatography-tandem mass  
38 spectrometry (LC-MS/MS). In the dry period there were obtained 46,7% (28/60) of the samples above the  
39 Detection Limit (DL), 1,7% (01/60) samples with levels beyond the Quantifiable Limit (QL) and in 51,6%  
40 (31/60) of the samples, no leavings were detected. Still, in the dry period, 6,25% (03/48) had avermectins  
41 residues above the DL. In 93,75% (45/48) there were no residues detection of the studied substance.  
42 Considering the total number of samples in the two periods (108), it was noted that at 70,37% (76/108) no  
43 avermectins residues were detected in the samples. Still in 28,07% (31/108) of the samples had avermectins  
44 residues above the DL, but below the QL. Only 0,93% (1/108) of the samples were above the QL. No  
45 samples were detected with amounts of avermectins residues above the Maximum Residues Limit (MRL).  
46 The studied milk does not expose risks to the population health, due to the low levels of avermectins residues  
47 present, although data monitoring of veterinary medicinal products are essential to assess human exposure to  
48 these compounds.

49 INDEX TERMS: antiparasitics, contamination, milk, Maximum Residues Limit, veterinary drugs.

50

51

## INTRODUÇÃO

52 O leite está entre os produtos mais importantes da agropecuária brasileira e seus derivados  
53 desempenham um papel relevante no suprimento de alimentos e na geração de emprego e renda para a  
54 população (HEMME; OTTE, 2010). A região Nordeste é responsável por aproximadamente 5% de todo o  
55 leite bovino produzido no país (IBGE, 2013). O estado de Pernambuco produz, atualmente, cerca de 1,6  
56 milhão de litros por dia (IPA, 2014).

57 A produção de leite está em constante crescimento, no entanto, o produtor de leite ainda utiliza  
58 métodos não especializados, resultando em uma matéria-prima de baixa qualidade (CORREA et al., 2009).  
59 O controle de parasitos em bovinos é um importante fator na produção, uma vez que os mesmos causam  
60 grandes perdas econômicas devido à queda de produtividade e transmissão de patógenos, podendo ocasionar  
61 morte em alguns animais (DELGADO et al., 2009).

62 Atualmente, existem 1.359 medicamentos licenciados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e  
63 Abastecimento (MAPA) para uso na bovinocultura brasileira. Dentre estes, a classe terapêutica que apresenta  
64 maior número de medicamentos são os antiparasitários (ectoparasiticidas, endoparasiticidas e endectocidas),  
65 com 403 medicamentos cadastrados disponíveis para comercialização e uso (SINDAN, 2014). Dentre essas  
66 formulações, 127 contêm avermectinas na sua composição, sendo 52 com abamectina (ABA), 01 com  
67 doramectina (DOR), 01 com eprinomectina (EPR), 72 com ivermectina (IVE) e 01 com moxidectina (MOX).  
68 Estas avermectinas são as drogas antiparasitárias mais administradas para os bovinos, representando mais de

69 35% de todos os medicamentos contra parasitas comercializadas no país (SINDAN, 2014; PACHECO-  
70 SILVA et al., 2014).

71 A preferência pelas avermectinas é provavelmente uma consequência da sua atividade endectocida  
72 estendida e devido às taxas de eliminação lenta destes compostos em bovinos. No entanto, a maior  
73 persistência destes compostos no corpo pode também conduzir à presença de resíduos em alimentos de  
74 origem animal, em níveis superiores aos LMRs instituídos pelos diferentes países, causando riscos  
75 indesejáveis à saúde pública associados ao seu consumo (RÜBENSAM et al., 2013).

76 A eliminação de resíduos farmacológicos e de seus metabólitos no leite pode apresentar efeitos  
77 negativos à saúde humana, pois além de poder desencadear o fenômeno da resistência parasitária, os  
78 fármacos utilizados podem apresentar efeitos genotóxicos e/ou teratogênicos (EMA, 2002). Os processos de  
79 pasteurização, fervura e esterilização do leite não eliminam os resíduos das avermectinas deste alimento  
80 (IMPERIALE et al., 2009). Dessa forma, ele é considerado adulterado e impróprio para o consumo, pois  
81 representa um risco à saúde (FORSYTHE, 2002). Apesar de constituírem-se como um perigo à saúde da  
82 população, a presença de resíduos de medicamentos nos alimentos precisa ser mais estudada para se  
83 determinar o real risco a que a população está exposta ao consumir alimentos contaminados (IDF, 2013).

84 Para se obter maior segurança no consumo do leite é necessário o estabelecimento de políticas de  
85 segurança alimentar e controle desses resíduos em leite e derivados (ANVISA, 2003). Diante desse fato,  
86 órgãos governamentais federais criaram programas para verificar a presença desses resíduos em alimentos de  
87 origem animal para consumo humano. No entanto, nem todos os estados do Brasil conseguem ser  
88 contemplados pelos programas. Desse modo, objetivou-se com esse estudo avaliar a ocorrência de resíduos  
89 de avermectinas no leite produzido no estado de Pernambuco.

90

91

## MATERIAL E MÉTODOS

92 Foi realizado um levantamento dos laticínios produtores de leite pasteurizados e UHT (*Ultra High*  
93 *Temperature*) no estado de Pernambuco. As informações sobre as marcas existentes foram obtidas junto ao  
94 MAPA e Agência de Defesa e Fiscalização Agropecuária de Pernambuco (ADAGRO) para identificar quais  
95 empresas possuíam serviço de inspeção nos respectivos órgãos (S.I.F. e S.I.E.). Foram identificadas 10  
96 marcas de leite, sendo seis com S.I.F e quatro com S.I.E. Os laticínios beneficiadores de leite que possuem  
97 S.I.F. localizam-se nos municípios do Agreste pernambucano: Bom Conselho, Garanhuns, Pedra e São Bento  
98 do Uma. Já os que possuem S.I.E. localizam-se tanto em municípios da região Agreste quanto da Zona da  
99 Mata: Bom Conselho, Pesqueira, Serra Talhada e Lagoa de Itaenga.

100 Foram coletadas 75 amostras de leite com S.I.F. e 33 com S.I.E., totalizando 108 amostras. Os leites  
101 foram adquiridos no comércio varejista de alimentos nas suas embalagens primárias, intactas e invioladas.

102 As coletas foram divididas em dois momentos diferentes: uma coleta no período com menor precipitação  
103 pluviométrica, totalizando 60 amostras, e a outra no período com maior precipitação pluviométrica,  
104 totalizando 48 amostras, caracterizando-se como período seco e chuvoso, respectivamente (Figura 1). As  
105 médias pluviométricas das regiões leiteiras nos períodos analisados variaram entre 370mm<sup>3</sup> a 1.600mm<sup>3</sup> no  
106 período seco e 267mm<sup>3</sup> a 4.500mm<sup>3</sup> no período chuvoso (IPA, 2015). O período seco compreendeu os meses  
107 de outubro, novembro, dezembro 2013 e janeiro 2014; o chuvoso compreendeu os meses de junho, julho,  
108 agosto e setembro 2014.

109 Cada amostra de leite coletada foi fracionada e acondicionada em frascos estéreis de plástico, com  
110 capacidade de 50 ml, permanecendo congelados a -18°C até o seu processamento. As amostras foram  
111 acondicionadas em caixa isotérmica e transportadas congeladas por via aérea até o LANAGRO/RS para  
112 serem submetidas às análises segundo os métodos oficiais do MAPA.

113 Para a determinação de resíduos de avermectinas em leite bovino, utilizou-se 5 mL de leite seguindo  
114 o Método de Ensaio(MET)/13, recomendado e utilizado pelo MAPA/LANAGRO-RS. As amostras de leite  
115 foram submetidas ao processo de extração com solvente orgânico para obtenção de um extrato purificado. As  
116 amostras foram extraídas com acetonitrila, passando por etapa de clean-up por congelamento, evaporação,  
117 retomada em 1ml de acetonitrila e os extratos finais foram analisados no sistema de Cromatografia Líquida  
118 acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS). Os resultados foram expressos em Limites Detectáveis  
119 (LD) e Limites Quantificáveis (LQ) de resíduos. Segundo metodologia utilizada pelo MAPA/LANAGRO-  
120 RS o LD e o LQ são, respectivamente, 1,0 µg L<sup>-1</sup> e 2,5 µg L<sup>-1</sup> (Figura 2). Resíduos com valores acima do  
121 LMR são considerados violados e diferem de acordo com a substância. Os analitos pesquisados pertencem às  
122 classes das lactonas macrocíclicas (Ivermectina; Abamectina; Doramectina; Eprinomectina; Moxidectina) e  
123 seus valores estão representados na Tabela 1.

124 A análise estatística foi realizada por meio do cálculo de frequência absoluta e relativa (SAMPAIO,  
125 1998) e do teste Exato de Fisher para a comparação dos resultados obtidos entre os dois períodos analisados.

126

127

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

128 No período seco obteve-se 46,7% (28/60) das amostras com resíduos acima do LD e 1,7% (01/60)  
129 com nível acima do LQ. Não se detectou resíduo em 51,6% (31/60) das amostras (Figura 3). Já no período  
130 chuvoso, 6,25% (03/48) das amostras apresentaram resíduos de avermectinas acima do LD. Nenhuma  
131 amostra apresentou resíduos acima do LQ. Em 93,75% (45/48) das amostras coletadas no período chuvoso  
132 não houve detecção de resíduos de nenhuma substância estudada (Figura 4).

133 Quando há a comparação quanto à presença (acima do LD e do LQ) e ausência (Limite Não  
134 Detectável (LND)) de avermectinas no leite entre as coletas realizadas, no período seco e chuvoso, percebe-

135 se que existe associação significativa ( $p=0,05$ ) entre os períodos analisados. As amostras de leite coletadas  
136 no período seco apresentaram maior probabilidade de conter resíduos de avermectinas do que aquelas  
137 produzidas no período chuvoso (Tabela 2).

138 O controle de endoparasitas no Brasil, geralmente, é realizado na época mais seca do ano onde as  
139 pastagens estão com baixo porte e em seu pior momento de desenvolvimento. Assim, as larvas não têm como  
140 sobreviver no ambiente natural, ocorrendo uma maior população de parasitas nos animais, tornando este  
141 período o mais propício para o seu controle por meio da utilização de antiparasitários (CARVALHO et al.,  
142 2003).

143 É possível que uma maior quantidade de amostras de leite com resíduos de avermectinas tenha sido  
144 detectada no período seco por este ser o período mais indicado para a vermifugação nos animais. Aliado a  
145 isso, a vacinação contra febre aftosa, que foi realizada no mês de novembro em 2014 (MAPA, 2014), período  
146 considerado seco nesta região, geralmente é uma oportunidade para os produtores vermifugarem seus  
147 animais, além do que as duas ações concomitantes evitam um manejo desnecessário no rebanho.

148 Durante o período das coletas realizou-se o acompanhamento do manejo sanitário *in locu* das vacas  
149 em lactação criadas na propriedade de um dos laticínios que possui S.I.E. e que teve seu leite analisado.  
150 Constatou-se a utilização de antiparasitário ao longo de todo o ano, com o princípio ativo IVE, sendo  
151 utilizado na tentativa de controlar carrapatos. Todas as amostras coletadas deste laticínio, no total de seis,  
152 sendo três em cada período estudado, apresentaram resíduos de IVE, incluindo a única amostra do estudo em  
153 que se obteve detecção de resíduo acima do LQ.

154 Considerando-se o total das amostras estudadas nos dois períodos, observou-se que em 70,37%  
155 (76/108) delas não se detectou resíduos de avermectinas. Já 28,07% (31/108) das amostras apresentaram  
156 resíduos de avermectinas em quantidades acima do LD, porém abaixo do LQ. Apenas 0,93% (1/108) das  
157 amostras estava acima do LQ. Não se detectou nenhuma amostra com quantidades de avermectinas acima do  
158 LMR (Tabela 3). Dessa forma, todas as amostras analisadas se encontram dentro dos padrões estabelecidos  
159 pela Legislação quanto à presença de resíduos de avermectinas no leite (BRASIL, 2009).

160 No entanto, considerando-se a ocorrência dos resíduos das avermectinas no leite comercializado no  
161 mercado nacional, embora abaixo dos limites máximos estabelecidos pela norma vigente na maioria dos  
162 casos, esse alimento deve ser considerado como uma importante fonte de exposição humana a estes resíduos  
163 (RÜBENSAM, 2010). A maioria dos produtos de origem animal detectados com resíduos de substâncias  
164 químicas apresentam baixa concentração de resíduos, que durante uma única ou em poucas exposições  
165 possam causar efeitos nocivos à saúde. No entanto, o leite está presente na alimentação humana desde a  
166 infância até os últimos dias de vida, sendo um dos alimentos mais consumidos, expondo a população  
167 constantemente aos resíduos presentes neste alimento. Tal fato aumenta a importância das pesquisas



168 referentes aos problemas que esta exposição frequente pode causar à saúde dos consumidores (PICININ,  
169 2013).

170 Em relação aos diferentes grupos das avermectinas analisadas, observou-se que a EPR não foi  
171 detectada em nenhuma das amostras, tanto no período seco quanto no chuvoso (Tabela 4). O uso da  
172 eprinomectina é permitido e seus LMR no leite é de  $20 \mu\text{g L}^{-1}$ . Esta substância mantém as mesmas atividades  
173 antiparasitárias das avermectinas e, por ser mais hidrofílica, é menos provável seu aparecimento no leite. Isto  
174 levou à permissão do uso da EPR em gado leiteiro (HOLSTE et al., 1997).

175 Apesar do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) e do Programa de  
176 Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet) definirem, baseados em  
177 critérios internacionais, os LMRs permitidos, existem substâncias que são contra indicadas em animais em  
178 lactação, mas, mesmo assim, seus LMRs são definidos e aceitos nos referidos programas, de forma  
179 contraditória. Segundo o MAPA (2006), o uso da ABA e da DOR não é autorizado para vacas em lactação,  
180 portanto o leite não pode conter resíduos delas; no entanto seus LMRs são  $10 \mu\text{g L}^{-1}$  e  $15 \mu\text{g L}^{-1}$ . Neste  
181 estudo foi identificada uma amostra com quantidade de resíduos para DOR acima do LD, no período seco  
182 (Tabela 4). Considerando a não autorização do uso dessa substância em vacas em lactação, a amostra deveria  
183 apresentar-se como violada, no entanto apenas quantidades da substância que ultrapassem o LMR  
184 caracterizam o leite como violado e impróprio para consumo, de acordo com o PNCRC e o PAMVet.

185 A IVE foi a substância mais detectada nas 108 amostras desse estudo estando presente em 30 delas  
186 (27,77%), inclusive, apresentando quantidade de resíduo acima do LQ em uma amostra (0,93%) coletada no  
187 período seco (Tabela 4). No período chuvoso a IVE foi detectada apenas com resíduos acima do LD. O uso  
188 da ivermectina é permitido e seu LMR no leite é de  $10 \mu\text{g L}^{-1}$ . Porém os rótulos de produtos contendo  
189 ivermectina não recomendam a utilização em vacas lactantes (BRASIL, 2006), sendo esta mais uma  
190 contradição existente entre o que é permitido ou não.

191 Ressalta-se que leites contendo resíduos de IVE não devem ser destinados ao consumo humano  
192 devido a razões toxicológicas (CHICARINO, 2007). O caráter lipofílico da molécula de IVE proporciona sua  
193 permanência no organismo por longos períodos (RÜBENSAM et al., 2013) e a presença no leite é indicativo  
194 de falta de boas práticas veterinárias. Partindo desta constatação, e segundo recomendações da Comunidade  
195 Européia, a ivermectina deveria ser proibida para uso em vacas leiteiras (JESUS, 2007).

196 Lobato et al. (2006) coletaram 168 amostras de leite pasteurizado e UHT, entre os anos de 1999 e  
197 2001, em supermercados de Campinas-SP e da região metropolitana do Rio de Janeiro-RJ para pesquisar a  
198 presença de IVE. Encontraram resíduos da substância em concentrações acima do LQ ( $2,0 \mu\text{g L}^{-1}$ ) em 17,8%  
199 (30/168) das amostras, chegando até a concentração de  $07 \mu\text{g L}^{-1}$ , próximo ao LMR estipulado pela  
200 legislação brasileira, mas não acima desse limite. Apesar das amostras de leite terem sido coletadas já de

201 suas embalagens primárias, prontas para consumo, semelhante ao da nossa pesquisa, o PNCRC ainda não era  
202 um programa vigente no Brasil, e, talvez por isso, a frequência de amostras com níveis mais elevados de  
203 resíduos tenha sido verificado. Além disso, o LQ do laboratório responsável pelas análises realizadas por  
204 Lobato et al. (2006) à época foi mais baixo do que o utilizado no presente estudo e, provavelmente, por este  
205 motivo a porcentagem de amostras com resíduos de avermectinas tenha sido menor nesta pesquisa.

206 Por outro lado, Jesus (2007) analisou 157 amostras de leite integral pasteurizado, coletadas na bacia  
207 leiteira do estado do Paraná e verificou que em 39/157 (25%) das amostras não continham nenhum resíduo  
208 de avermectinas estudadas (ABA, DOR, IVE e EPR). Porém, foi detectada a presença de resíduos de EPR  
209 em duas amostras, de ABA em 27, de DOR em 31 e de IVE em 107. Das 157 amostras analisadas, 65%  
210 estavam de acordo com a Legislação e 35% estavam em desacordo (BRASIL, 2006). Das amostras em  
211 desacordo, 100% foram reprovadas por apresentarem avermectinas proibidas (ABA e DOR) para vacas  
212 lactantes. No entanto, nenhuma amostra apresentou valores de resíduos acima do LMR.

213 Em Minas Gerais, Picinin (2013) pesquisaram 42 substâncias diferentes, dentre elas as avermectinas  
214 em 132 amostras de leite cru coletadas em 45 fazendas leiteiras e detectou a presença de ABA em 07/132  
215 (5,3%) amostras e uma delas apresentou nível de resíduo acima do LMR.

216 Entre os anos de 2002 e 2007 a ANVISA, por meio do PAMVet, analisou amostras de leite UHT, em  
217 pó e pasteurizado para verificar a ocorrência de resíduos de avermectinas. Apenas em 2006 e 2007, 8%  
218 (48/603) das amostras analisadas apresentaram resíduos de doramectina acima do LMR estabelecido, sendo,  
219 portanto, amostras violadas e o leite impróprio para consumo (ANVISA, 2005; ANVISA, 2006; ANVISA,  
220 2009). O único estado nordestino que teve leites analisados no programa foi a Bahia (ANVISA, 2009). Desta  
221 forma, não há informações sobre a ocorrência de resíduos de medicamentos veterinários no leite produzido  
222 no estado de Pernambuco e consumido pela população local.

223 O MAPA, por meio PNCRC, analisa desde 2006 a presença de resíduos de avermectinas e outras  
224 substâncias em leite cru, beneficiado (S.I.F.) e em pó. Nos anos de 2006, 2007 e 2008 houve a detecção de  
225 resíduos de avermectinas acima do LMR em 4,8% (06/125), 1,16% (01/86) e 4,38% (05/114) das amostras  
226 analisadas, respectivamente. Entre os anos de 2009 até 2013 nenhuma amostra, entre as 640 analisadas,  
227 apresentou níveis de avermectinas acima do LMR (BRASIL, 2007; BRASIL, 2008; BRASIL, 2009;  
228 BRASIL, 2010; BRASIL, 2011; BRASIL, 2012; BRASIL, 2013; BRASIL, 2014).

229 Dados de monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários são importantes para avaliar a  
230 exposição humana a estes compostos, pois com os resultados dos programas oficiais do Governo brasileiro e  
231 de outras pesquisas pode-se observar, ao longo dos anos, que a utilização de avermectinas em vacas em  
232 lactação é uma prática comum e corriqueira, apesar da indicação dos fabricantes dos medicamentos da não  
233 utilização em animais em lactação ou que obedeça-se os períodos de carência indicados para cada substância.

234 Assim, é importante o desenvolvimento de novas pesquisas, além da manutenção e ampliação dos programas  
235 governamentais para a determinação dos possíveis danos à saúde da população.

236 São escassas as referências quanto às pesquisas de avermectinas em leite além das divulgadas pelos  
237 programas oficiais do Governo e inexistem relatos de estudos referentes à detecção de resíduos de  
238 avermectinas em leite no estado de Pernambuco. Os resultados desta pesquisa são pioneiros no estado e  
239 indicam que no período de estiagem da região a probabilidade de obter leite com resíduos de avermectinas é  
240 maior. No entanto, mesmo os leites produzidos no período mais seco não causam riscos à saúde do  
241 consumidor, devido à baixa quantidade de resíduos de avermectinas presentes, abaixo dos LMRs  
242 preconizados por diversos órgãos mundiais.

243

244

### AGRADECIMENTOS

245 Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo  
246 suporte financeiro e aos colegas do LANAGRO/RS pela parceria na execução dessa pesquisa.

247

248

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

249

250 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Brasília: ANVISA, 2003. Disponível:  
251 <<http://www.anvisa.gov.br/alimentos/pamvet/pamvet.pdf>>. Acesso em 15 jul. 2014.

252

253 \_\_\_\_\_. Brasília: ANVISA, 2005. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em  
254 Alimentos de Origem Animal – PAMVet- Relatório 2002/2003 – Monitoramento de Resíduos em Leite  
255 Exposto ao Consumo (1º e 2º anos de atividades). Disponível em:  
256 <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3a9ccc8047458ad29445d43fbc4c6735/3\\_relatorio\\_02\\_03.pdf](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3a9ccc8047458ad29445d43fbc4c6735/3_relatorio_02_03.pdf?MOD=AJPERES)  
257 ?MOD=AJPERES>. Acesso em: 15 jul. 2014.

258

259 \_\_\_\_\_. Brasília: ANVISA, 2006. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em  
260 Alimentos de Origem Animal – PAMVet- Relatório 2004/2005 – Monitoramento de Resíduos em Leite  
261 Exposto ao Consumo (3º e 4º anos de atividades). Disponível em:  
262 [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5e495280474582488e55de3fbc4c6735/relatorio\\_leite\\_2004-](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5e495280474582488e55de3fbc4c6735/relatorio_leite_2004-05.pdf?MOD=AJPERES)  
263 [05.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5e495280474582488e55de3fbc4c6735/relatorio_leite_2004-05.pdf?MOD=AJPERES). Acesso em: 15 jul. 2014.

264

265 \_\_\_\_\_. Brasília: ANVISA, 2009. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em  
266 Alimentos de Origem Animal – PAMVet- Relatório 2006/2007 – Monitoramento de Resíduos em Leite  
267 Exposto ao Consumo (5º e 6º anos de atividades). Disponível em:  
268 <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/72efdb0047458ad19441d43fbc4c6735/PAMVET.pdf?MOD=A>  
269 JPERES. Acesso em: 15 jul. 2014.

270

271 BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº50, de 20 de Fevereiro de 2006.  
272 Disponível em: < [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/CRC/PORTARIA%2050-2006.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/PORTARIA%2050-2006.pdf)>. Acesso  
273 em: 14 de nov. 2014.

274

275 \_\_\_\_\_. Instrução Normativa Nº 08, de 30 de Março de 2007. Disponível em: <  
276 [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/CRC/IN%2008%202007.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/IN%2008%202007.pdf)>. Acesso em: 14 de nov. 2014.

277

278 \_\_\_\_\_. Instrução Normativa Nº 09, de 10 de Abril de 2008. Disponível em: <  
279 [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/CRC/IN%2009%202008.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/IN%2009%202008.pdf)>. Acesso em: 14 de nov. 2014.

280

281 \_\_\_\_\_. Instrução Normativa Nº 14, de 25 de Maio de 2009. Disponível em: <  
282 [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/CRC/IN%2014-%202009.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/IN%2014-%202009.pdf)> Acesso em: 14 de nov. 2014.

283

284 \_\_\_\_\_. Instrução Normativa Nº 06, de 16 de Março de 2010. Disponível em: <  
285 [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/CRC/IN%2006-2010.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/IN%2006-2010.pdf)>. Acesso em: 14 de nov. 2014.

286

287 \_\_\_\_\_. Instrução Normativa Nº 06, de 25 de Fevereiro de 2011. Disponível em: <  
288 [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/CRC/IN%2006-2011.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/IN%2006-2011.pdf)>. Acesso em: 14 de nov. 2014.

289

290 \_\_\_\_\_. Instrução Normativa Nº 07, de 04 de Abril de 2012. Disponível: <  
291 [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/CRC/IN%2007-2012.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/IN%2007-2012.pdf)>. Acesso em: 14 de nov. 2014.

292

293 \_\_\_\_\_. Instrução Normativa Nº 07, de 27 de Março de 2013. <  
294 [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/CRC/Instru%C3%A7%C3%A3o%20Normativa%207%20-](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/Instru%C3%A7%C3%A3o%20Normativa%207%20-%202013%20Resultados%20PNCRC%202012.pdf)  
295 [%202013%20Resultados%20PNCRC%202012.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/Instru%C3%A7%C3%A3o%20Normativa%207%20-%202013%20Resultados%20PNCRC%202012.pdf)>. Acesso em: 14 de nov. 2014.

296

297 \_\_\_\_\_. Portaria nº60, de 07 de Maio de 2014. Disponível em: <  
298 [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/CRC/PORTARIA%20n%2060%20-](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/PORTARIA%20n%2060%20-%20PNCRC%202013.pdf)  
299 [%20PNCRC%202013.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/PORTARIA%20n%2060%20-%20PNCRC%202013.pdf)>. Acesso em 14 de Nov. 2014.

300

301 CARVALHO, L.A.; NOVAES, L.P.; GOMES, A.T.; MIRANDA, J.E.C.; RIBEIRO, A.C.C.L. *Sistemas de*  
302 *produção de leite (Zona da Mata Atlântica)*. Brasília: EMBRAPA, 2003. Disponível em:  
303 <[http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Leite/LeiteZonadaMataAtlantica/manejo.html#](http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Leite/LeiteZonadaMataAtlantica/manejo.html#verminose)  
304 [verminose](http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Leite/LeiteZonadaMataAtlantica/manejo.html#verminose)>. Acesso em 28 Jan. 2015.

305

306 CHICARINO, L. R. D. *Programa Nacional de Controle de Resíduo: regulamentação e implantação*  
307 *gradativa*. 2007. 53 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto Qualittas de Pós  
308 Graduação, Universidade Castelo Branco, Brasília, 2007.

309

310 CORREA, C. P. A.; RIBAS, M. M. F.; MADRONA, G. S. Avaliação das condições higiênico sanitárias do  
311 leite cru em pequenas propriedades do município de Bom Sucesso- PR. *Revista Brasileira de Tecnologia*  
312 *Agroindustrial*, v. 03, n. 2, p. 21-28, 2009.

313

314 DELGADO, F. E. F.; LIMA, W. S.; CUNHA, A. P.; BELLO, A. C. P. P.; DOMINGUES, L. N.;  
315 WANDERLEY, R. P. B.; LEITE, P. V. B.; LEITE, R. C. Verminoses dos bovinos: percepção de pecuaristas  
316 em Minas Gerais, Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 18, n. 3, p. 29-33, 2009.

317

318 EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMA. Londres, EMA, 2002. Committee for Veterinary Medicinal  
319 Products. Position Paper on the establishment of MRLs for milk considering the daily intake by children. *The*  
320 *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Inspections*.  
321 Disponível em: <  
322 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004536.pdf)>  
323 . Acesso em: 10 Dez. 2014.

324

325 FORSYTHE, S. J. *Microbiologia da segurança alimentar. Resíduos de produtos de uso veterinário*. 1ª ed.  
326 Artemed, Porto Alegre, 2002. 424p.

327

328 HEMME, T.; OTTE, J. *Status and prospects for smallholder milk production – A global perspective*. Roma:  
329 Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2010. 181p.

330

331 HOLSTE, J. E.; SMITH, L. L.; HAIR, J. A.; LANCASTER, J. L.; LLOYD, J. E.; LANGHOLFF, W. K.;  
332 BARRICK, R. A.; AEGLESON, J. S. Eprinomectin: a novel avermectin for control of lice in all classes of  
333 cattle. *Veterinary Parasitology*, v.73, p. 153-161, 1997.

334

335 INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Brasília: IBGE, 2013. Disponível  
336 em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/producaoagropecuaria/abate-leite-](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/producaoagropecuaria/abate-leite-couro-ovos_201302_publ_completa.pdf)  
337 [couro-ovos\\_201302\\_publ\\_completa.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/producaoagropecuaria/abate-leite-couro-ovos_201302_publ_completa.pdf)>. Acesso em: 14 Ago. 2014.

338

339 IMPERIALE, F. A.; FARIAS, C.; PIS, A.; SALLOVITZ, J. M.; LIFSCHITZ, A.; LANUSSE, C. Thermal  
340 stability of antiparasitic macrocyclic lactones milk residues during industrial processing. *Food Additives and*  
341 *Contaminants*, v. 26, n. 1, p. 57-62, 2009.

342

343 INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION. Bélgica: IDF, 2013. Identification and assessment of emerging  
344 issues associated with chemical contaminants in dairy products. *Bulletin of the International Dairy*  
345 *Federation*, 465/2013. Disponível em: <<http://www.fil-idf.org/Public/PublicationsPage.php?ID=27121#list>>.  
346 Acesso em: 27 Jan. 2015.

347

348 INSTITUTO AGRONÔMICO DE PERNAMBUCO. Pernambuco: IPA, 2014. Disponível em:  
349 <<http://www.ipa.br/novo/arquivos/clipping/03062014114017139-clipping-03-06-14.pdf>>. Acesso em: 13  
350 Set. 2014.

351

352 \_\_\_\_\_. Sessão de Índices Pluviométricos, 2015. Disponível em: <[http://www.ipa.br/indice\\_pluv.php](http://www.ipa.br/indice_pluv.php)>.  
353 Acesso em: 28 Jan. 2015.

354

355 JESUS, D. A. *Determinação de resíduos de avermectinas no leite por CLAE-EM/EM*. 2007. 149 f.  
356 Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

357

- 358 LOBATO, V.; RATH, S.; REYES, F. G. R. Occurrence of ivermectina in bovine milk from the Brazilian  
359 retail market. *Food Additives & Contaminants: Part A*, v. 23, p. 668 - 673, 2006.
- 360
- 361 MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Brasília: MAPA, 2014.  
362 <<http://www.agricultura.gov.br/campanha-aftosa>>. Acesso em 28 jan. 2015.
- 363
- 364 PACHECO-SILVA, E.; SOUZA, J. R.; CALDAS, E. D. Resíduos de medicamentos veterinários em leite e  
365 ovos. *Química Nova*, v. 37, n. 1, p. 111 – 122, 2014.
- 366
- 367 PICININ, L. C. A. *Resíduos de produtos de uso veterinário e contaminantes em leite*. 2013. 172 f. Tese  
368 (Doutorado em Ciência dos Alimentos) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.
- 369
- 370 RÜBENSAM, G. *Determinação dos resíduos de avermectinas e milbecinas em leite bovino por*  
371 *cromatografia líquida e detecção por fluorescência e espectrometria de massas*. 2010. 106 f. Dissertação  
372 (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre,  
373 2010.
- 374
- 375 RÜBENSAM, G.; BARRETO, F.; HOFF, R. B.; PIZZOLATO, T. M. Determination of avermectin and  
376 milbemycin residues in bovine muscle by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and  
377 fluorescence detection using solvent extraction and low temperature cleanup. *Food Control*, v. 29, n. 1, p. 55  
378 - 60, 2013.
- 379
- 380 SAMPAIO, I. B. M. *Estatística aplicada à experimentação animal*. Fundação de Ensino e Pesquisa em  
381 Medicina Veterinária e Zootecnia, Belo Horizonte, 1998. 221p.
- 382
- 383 SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA SAÚDE ANIMAL. São Paulo:  
384 SINDAN, 2014. Disponível em: <<http://www.cpvs.com.br/cpvs/>>. Acesso em: 21 Ago. 2014.
- 385
- 386 Tabela 1. Avermectinas e seus respectivos valores de LMR ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )

	LMR
ABAMECTINA	10
DORAMECTINA	15
EPRINOMECTINA	20
IVERMECTINA	10
MOXIDECTINA	10

387 **Fonte:** BRASIL, 2014

388

389 Tabela 2. Comparação quanto à detecção ou não de resíduos de avermectina nas amostras analisadas entre os  
390 períodos seco e chuvoso analisados

AVERMECTINAS			
PERÍODOS			
		SECO	CHUVOSO
Presença <sup>1</sup>	LQ	01 (1,7%)	0 (0%)
	LD	28 (46,7%)	03 (6,25%)
Ausência <sup>2</sup>		31 (51,6%)	45 (93,75%)
Total amostras		60 (100%)	48 (100%)

391 <sup>1</sup> Valores encontrados acima do LQ e LD, <sup>2</sup> LND.

392

393 Tabela 3. Resultado quanto à presença de resíduos de avermectinas nas amostras de leite coletadas no estado  
394 de Pernambuco

AVERMECTINAS	
Não detectável	70,37% (76/108)
Detectável	28,07% (31/108)
Quantificável	0,93% (1/108)
> LMR	0 (0%)



395

396 Tabela 4. Resultado da pesquisa de resíduos das diferentes avermectinas encontradas neste estudo  
 397 diferenciando os achados nos os dois períodos de coleta e o total de amostras

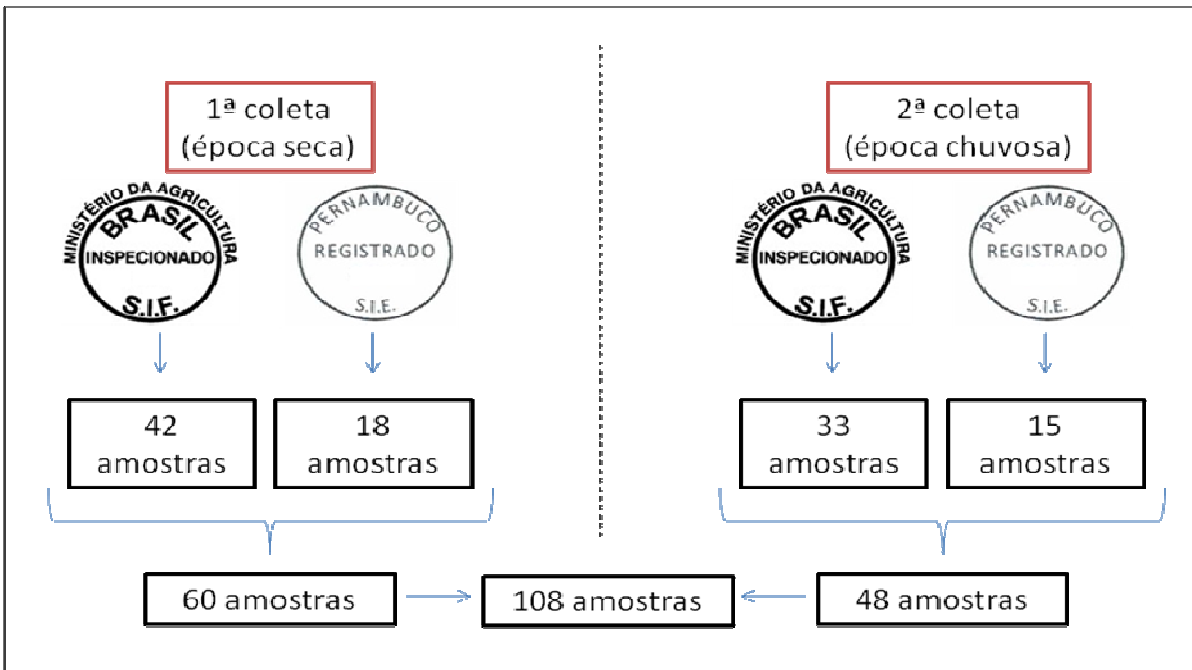
		LND	LD	LQ	Total
	S	60 (100%)	0	0	60 (100%)
ABA	C	48 (100%)	0	0	48 (100%)
	TP	108 (100%)	0	0	108(100%)
	S	59 (98,3%)	01 (1,7%)	0	60 (100%)
DOR	C	48 (100%)	0	0	48 (100%)
	TP	107 (99,07%)	01 (0,93%)	0	108 (100%)
	S	60 (100%)	0	0	60 (100%)
EPR	C	48 (100%)	0	0	48 (100%)
	TP	108 (100%)	0	0	108 (100%)
	S	32 (53,3%)	27 (45%)	01 (1,7%)	60 (100%)
IVE	C	45 (93,75%)	03 (6,25%)	0	48 (100%)
	TP	77 (71,3%)	30 (27,77%)	01 (0,93%)	108 (100%)
	S	60 (100%)	0	0	60 (100%)
MOX	C	48 (100%)	0	0	48 (100%)
	TP	108 (100%)	0	0	108 (100%)

398 LND: Limite Não Detectado; LD: Limite Detectado; LQ: Limite Quantificável; S: Período Seco; C: Período chuvoso;

399 TP: Todos os períodos (S+C).

400

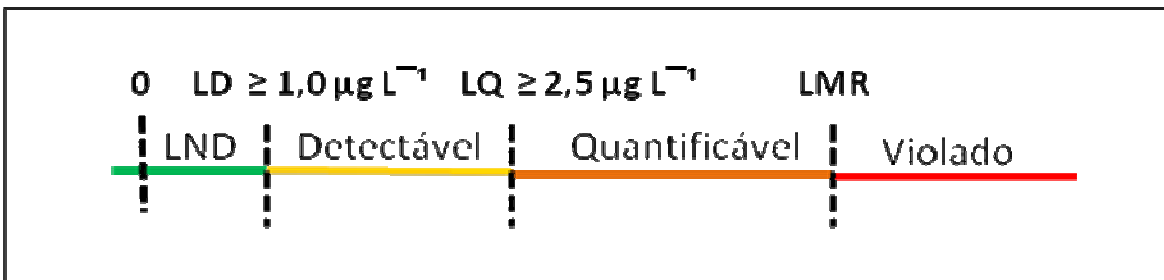
401 Figura 1. Demonstrativo das coletas das amostras por período, quantidades e serviço de inspeção.



402

403

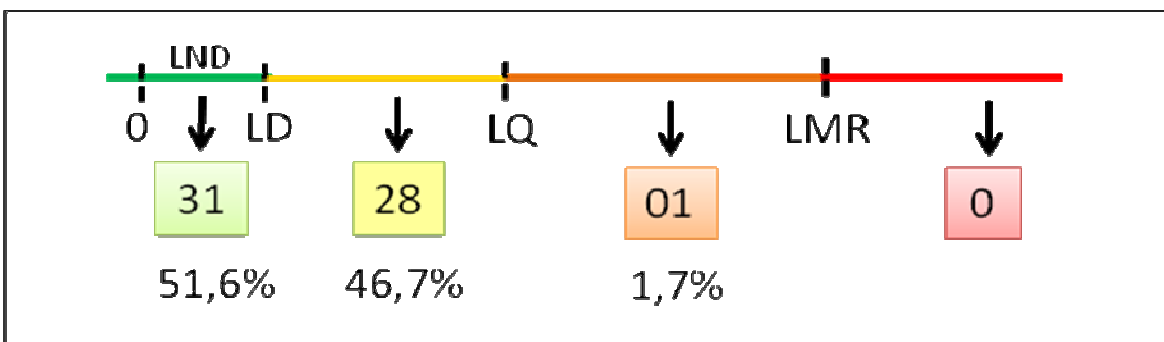
404 Figura 2. Representação esquemática do critério de classificação dos resultados das amostras.



405

406

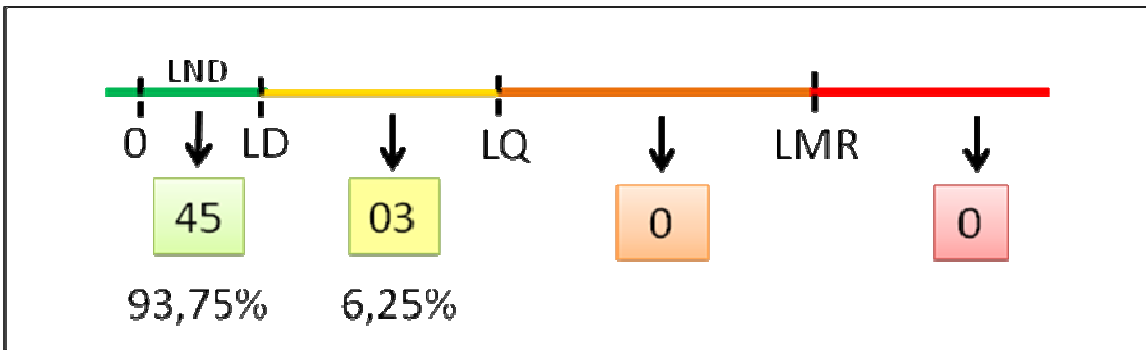
407 Figura 3. Representação esquemática dos resultados encontrados na primeira coleta (período seco).



408

409

410 Figura. 4 Representação esquemática dos resultados encontrados na segunda coleta (período chuvoso)



411

412