

AVERMECTINAS NO AGRONEGÓCIO BRASILEIRO: UMA SOLUÇÃO OU UM PROBLEMA?

Susanne Rath¹
Cláudia Hoffmann Kowalski Schroder²
Caio Rodrigues Silva³
Fabricio de Oliveira Ferreira⁴
Andreza Camilotti Dionizio⁵
Sandra Maria Dal Bosco¹

RESUMO

As avermectinas têm sido amplamente empregadas na agropecuária para o controle de endo e ectoparasitas, permitindo alavancar o agronegócio pela produção de alimentos e produtos derivados de origem animal com qualidade sanitária. No entanto, o uso desta classe de fármacos na medicina veterinária tem sido também o mais discutido no país, em decorrência do número elevado de embargos à exportação que o Brasil teve nos últimos anos devido à presença de resíduos em carnes e subprodutos. Neste contexto, reside a questão se o uso de avermectinas representa uma solução para os pecuaristas ou um problema para o governo, que tem tomado decisões a fim de limitar o uso destas. Esse artigo de revisão discute essa temática com base nas informações levantadas em bancos de dados governamentais e não governamentais e aponta as principais deficiências e alternativas nos diferentes setores da cadeia produtiva.

Palavras-chave: avermectinas, agronegócio, antiparasitários na medicina veterinária, segurança alimentar, registro de medicamentos.

AVERMECTINS IN BRAZILIAN AGRIBUSSINESS: A SOLUTION OR A PROBLEM?

ABSTRACT

Avermectins have been widely used in agriculture for the control of endo and ectoparasites, allowing the agribusiness to produce food and products of animal origin with relative health quality. However, the abusive use of these drugs has also been the most discussed in the country, due to the presence of residues in food of animal origin above their maximum limits, causing a food safety problem and economic losses from trade embargoes on exports. In this context, remains the question if the use of avermectin is a solution for ranchers or a problem for the government, which has taken decisions to limit their use. This review article discusses this issue based on the information gathered in governmental and non-governmental databases and points out the major vulnerabilities and alternatives of the different sectors in the productive chain.

Keywords: avermectins, agribusiness, antiparasitic in veterinary medicine, food safety, drug registration.

¹ Pós-doc. Departamento de Química Analítica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas.

² Departamento de Química Analítica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas. Contato principal para correspondência.

³ Departamento de Química Analítica, Instituto de Química Universidade Estadual de Campinas

⁴ Doutorado em Química. Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

⁵ Mestrando em Química. Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

AVERMECTINAS EM AGRONEGOCIO BRASILEÑO: UMA SOLUCIÓN O UN PROBLEMA?

RESUMEN

Las avermectinas han sido ampliamente utilizados en la agricultura para controlar endo y ectoparásitos, permitiendo la agroindustria apalancamiento mediante la producción de alimentos y productos relacionados de origen animal con calidad sanitaria. Sin embargo, el uso de este tipo de medicamentos en la medicina veterinaria también ha sido el más discutido en el país, debido al alto número de embargos de exportación que Brasil tenía en los últimos años debido a los residuos en la carne y subproductos. En este contexto se encuentra la cuestión de si el uso de avermectina es una solución para los ganaderos o un problema para el gobierno, que ha tomado decisiones para limitar el uso de estos. Este artículo de revisión se analiza esta cuestión en base a la información recogida en las bases de datos gubernamentales y no gubernamentales, y señala las principales deficiencias y alternativas en diferentes sectores de la cadena productiva.

Palabras clave: avermectina, la agroindustria, antiparasitarios en la medicina veterinaria, la seguridad alimentaria, el registro de medicamentos.

INTRODUÇÃO

O agronegócio brasileiro é um setor em franca expansão e estima-se que represente atualmente um quinto do Produto Interno Bruto (PIB). O país, com foco na competitividade e emprego de tecnologia, tem delineado um caminho para a sustentabilidade do setor.

A bovinocultura é uma parte na soma do setor da agropecuária e de grande contribuição para o PIB brasileiro e vem ajudando a mantê-lo numa taxa de crescimento positivo, como ocorreu em 2014. As perspectivas para o ano de 2015 (1) indicam que o agronegócio será o setor de destaque da economia brasileira, podendo representar 23% do PIB brasileiro, sendo o único setor com crescimento expressivo previsto, comparado com os demais setores da economia.

O amplo emprego de antiparasitários na bovinocultura, tem contribuído com esse sucesso. Os parasitas, além de reduzirem a produtividade dos animais, podem levar a um aumento da suscetibilidade a outras doenças. Segundo Grisi e Scott (2), estima-se um potencial de prejuízo na bovinocultura mundial de US\$ 13,96 bilhões se não fossem empregados compostos com atividade parasiticida.

A grande demanda por esses produtos no país pode ser verificada considerando-se o expressivo número de indústrias voltadas à sua produção instaladas no Brasil. Em 2013, o faturamento do mercado nacional de produtos farmacêuticos veterinários chegou a R\$ 3.956 milhões (3).

Esse recurso farmacológico, no entanto, quando usado indiscriminadamente ou quando as boas práticas de produção não forem seguidas, podem não ser eficazes para o propósito ao qual são destinados, levando à disseminação de doenças entre os animais e/ou conduzindo a presença indesejada de resíduos nos produtos oriundos dos animais tratados oferecendo, portanto, risco à saúde humana.

Neste contexto reside a questão se o uso de avermectinas representa uma solução para os pecuaristas, ou um problema para o governo, que tem tomado decisões a fim de limitar o uso destas, e cuja questão motivou a redação deste artigo.

Os indicadores apresentados neste trabalho foram compilados a partir de parâmetros disponíveis em bancos de dados eletrônicos de instituições governamentais e na literatura

especializada. As informações sobre o número de dias de carência para abate de bovinos que receberam o medicamento, limite de ingestão diária aceitável e limite máximo de resíduo em carne bovina seguro para o consumo humano adotados pelas agências responsáveis foram levantados nos bancos de dados das seguintes instituições: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), European Medicines Agency (EMA) e Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC). As formulações, composição, dosagem, duração e carência para os medicamentos à base de avermectinas indicados pelos seus fabricantes foram obtidos das bulas dos medicamentos veterinários, disponíveis no Sindicato Nacional da Indústria para a Saúde Animal (SINDAN). Os dados sobre o senso pecuário de bovinos e o número de cabeças abatidas no Brasil foram adquiridos a partir do relatório anual do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Dados da legislação brasileira vigente foram consultados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

O Agronegócio

O Brasil é um dos maiores produtores mundiais de alimentos e matérias-primas e entre os principais fatores que permitem essa posição de destaque estão a vasta disponibilidade de áreas para a produção, o fato de ser detentor de 12 a 18% da água doce do planeta e também de possuir um clima favorável para a agropecuária, o que tem, indubitavelmente, alavancado o agronegócio brasileiro, dotando-o de extrema competitividade no comércio mundial.

O mercado de carnes, com destaques para a bovina, a suína e a de frango, é um mercado em franca expansão. Segundo dados de 2013 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (4), o país tem o maior rebanho bovino comercial do mundo, ultrapassando a marca de 213 milhões de cabeças.

Segundo o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), a projeção para os próximos dez anos é de que a produção de carne de frango cresça 3,9% ao ano e de que a de carne bovina tenha um incremento de 2,0% ao ano. A produção de carnes deve passar de 26,5 milhões de toneladas em 2013 para 35,8 milhões em 2023, o que representaria um acréscimo de 34,9% em um período de dez anos. O abate trimestral de animais, segundo o relatório de Estatísticas da Produção Pecuária, gira em torno de 8,5 milhões de cabeças de bovinos, 9,4 milhões de cabeças de suínos e 1,4 bilhões de cabeças de frango. Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, São Paulo, Minas Gerais e Rondônia lideraram os abates bovinos, com 70,6% do total. No Estado de São Paulo foram abatidos 3.348.472 cabeças em 2012, o que representou a produção de 8.930 mil toneladas de carne (5).

As projeções realizadas pelo MAPA indicam ainda elevadas taxas de crescimento para a exportação destes três tipos de carnes. Em 2012, o Brasil exportou carne bovina para 142 mercados, carne de frango para 152, e a carne suína para 75 mercados. Em 2013 foram exportadas 1.769 mil toneladas de carne bovina, 4.114 mil toneladas de carne de frango e 620 mil toneladas de carne suína. De acordo com os dados do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), em 2014, o Brasil possuiu o maior rebanho comercial do mundo, foi o maior exportador de carne bovina e foi o segundo maior produtor de carne (6).

A Indústria farmacêutica

Ao mesmo tempo em que se verifica um significativo aumento da produção de carnes no mercado nacional, constata-se também um crescimento em ritmo acelerado da indústria da saúde animal, sustentado principalmente pelo regime de criação intensiva. A indústria de produtos farmacêuticos veterinários corresponde ao segmento de saúde animal responsável por manter a saúde e a produtividade dos diversos rebanhos em todo o mundo, bem como por garantir a segurança e a abundância do alimento produzido.

A grande demanda por esses produtos no país pode ser verificada considerando-se o expressivo número de indústrias voltadas à sua produção instaladas no Brasil, principalmente no estado de São Paulo. Em dezembro de 2014, de acordo com o Compêndio de Produtos Veterinários (CPVS), publicado pelo Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (7) com o apoio da Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV) do MAPA, o número de produtos veterinários registrados foi de 3.005, provenientes de 114 empresas diferentes. Em 2013, o faturamento do mercado nacional de produtos farmacêuticos veterinários chegou a R\$ 3.956 milhões. Deste montante, 27% corresponderam a comercialização de vacinas, 25% de antiparasitários e 16% de antimicrobianos. Cabe destacar que 56,3% do total de fármacos veterinários comercializados em 2013 foram destinados aos ruminantes (3).

Os dados do SINDAN apontam para o amplo emprego de antiparasitários na bovinocultura, justificado, entre outros, pela necessidade do controle de parasitoses para tornar a atividade mais eficaz e competitiva. Os parasitas, além de reduzirem a produtividade dos animais, podem levar a um aumento da suscetibilidade a outras doenças. O carrapato (*Rhipicephalus (Boophilus) microplus*), que infesta 80% de todo o rebanho bovino no país, leva a uma diminuição do ganho de peso do animal, redução na produção de leite, injúrias no couro, entre outros, o que resulta na redução de produtividade dos animais (8). Segundo Grisi e Scott (2), estima-se um potencial de prejuízo na bovinocultura mundial de US\$ 13,96 bilhões se não fossem empregados compostos com atividade parasiticida que combatam nematódeos gastrintestinais, carrapatos, mosca dos chifres, bernes, bicheiras e mosca dos estábulos. Como consequência desses fatos o segmento das avermectinas, segundo o SINDAN, movimenta, no Brasil, entre R\$ 400 a 500 milhões por ano.

Atualmente existem registrados no MAPA cento e trinta e quatro produtos veterinários para bovinos contendo fármacos da classe das avermectinas, os quais incluem a ivermectina, a abamectina, a doramectina e a eprinomectina.

A descoberta das avermectinas

O desenvolvimento das avermectinas foi resultado de uma colaboração entre a empresa norte americana Merck & Co. Inc. e o Instituto Kitasato do Japão em 1973 (9). O trabalho de cooperação visava o descobrimento de novos metabólitos de fermentação que fossem bioativos. Pesquisadores do Instituto Kitasato isolavam organismos das amostras de solo e realizavam testes preliminares *in vitro* para avaliar a possível presença de bioatividade (8). Os isolados ativos promissores eram então enviados à Merck, responsável por testes *in vivo*.

A amostra n° OS3153, contendo um microrganismo do solo japonês isolado por Satoshi Omura e Ruiko Oiwa, que apresentava elevada atividade anti-helmíntica, foi recebida em New Jersey em março de 1974. Os testes foram realizados na Merck pelo microbiologista Yulin Kong, usando o caldo de fermentação, sendo que o microrganismo responsável pela atividade (fungo actinomiceto) foi identificado como uma nova espécie de *Streptomyces*, sendo, segundo sugestão de Sarah Currie, denominado de *S. avermitilis*. Cabe destacar que o actinomiceto que produz avermectina é raro, uma vez que após cinco anos de sua descoberta mais de 250.000 amostras de solo testadas foram negativas para a presença deste. Apenas uma única amostra de origem italiana apresentou resultado positivo.

Foi verificado que a atividade anti-helmíntica residia no micélio do microrganismo e que a fermentação do *Streptomyces avermitilis* produzia quatro pares homólogos de lactonas macrocíclicas com estruturas correlacionadas, que foram denominadas de A₁, A₂, B₁ e B₂. Cada um destes compostos apresentava um homólogo de composição majoritária e outro de composição minoritária, sendo então subdivididos os quatro grupos originais em oito, a saber: A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} e B_{2b} (Figura 1). Os compostos “A” têm um grupo metoxila no carbono 5 e os do grupo “B”, um 5-hidroxi substituinte. Os compostos da série “1” tem uma

dupla ligação entre os carbonos 22,23, enquanto os da série “2” apresentam uma ligação simples com um grupo hidroxila no carbono 23. Os compostos designados com a letra “a” apresentam um grupo sec-butila no carbono 25 e os de letra “b”, um grupo isopropila na mesma posição (10).

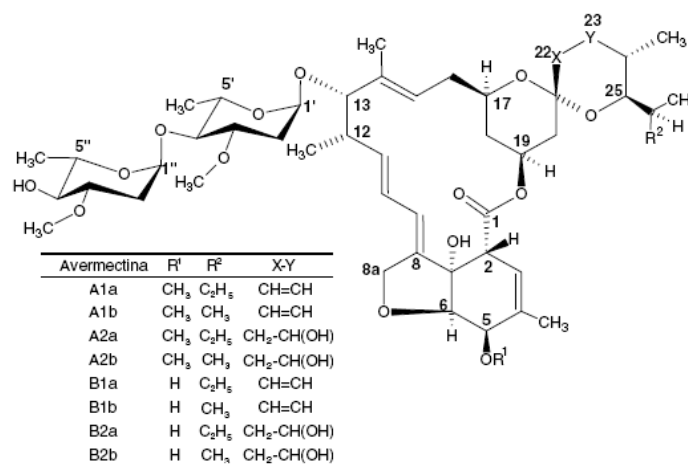


Figura 1. Estrutura das avermectinas, adaptado de Li (11).

A mais importante destas oito avermectinas, devido à sua alta potência contra um amplo espectro de parasitas em mamíferos, assim como a pestes na agricultura, é a B_{1a}, também conhecida como abamectina. A partir desta descoberta, inúmeras modificações químicas na estrutura dos compostos do grupo das avermectinas foram realizadas no intuito de reduzir a toxicidade destas em animais. A saturação da dupla ligação entre os carbonos 22 e 23 deu origem à droga revolucionária 22-23 diidro avermectina B₁ (majoritariamente B_{1a}), denominada de ivermectina. A redução da dupla ligação originou um composto com eficácia e segurança maior do que o composto original, sendo introduzido comercialmente em 1981 para o controle de nematódeos endoparasíticos e artrópodes ectoparasíticos em animais (8,9). A ivermectina é altamente efetiva contra carrapatos (*Rhipicephalus (Boophilus) microplus*), um dos parasitas mais importantes nos trópicos e subtropicais (8). Mas não só na medicina veterinária a ivermectina teve sucesso comercial. Em 1988, foi empregada pela primeira vez para tratar a onchocerciasis em humanos e atualmente é prescrita para o tratamento de diversas infecções internas por nematódeos e ectoparasitoses (8).

Avermectinas registradas para uso em bovinos

A primeira formulação injetável à base de ivermectina 1% para administração subcutânea em bovinos e ovinos revolucionou a quimioterapia anti-parasitária (Ivomec[®], Merck Sharp & Dohme Research Laboratories - atualmente Merial Limited). O sucesso comercial foi tão grande que dentro de um período de cinco anos a venda desse medicamento representou 16% das vendas mundiais de antiparasitários (12). Em 1998, a ivermectina com um teor de 3,15% do insumo ativo, formulação denominada de longa ação (13), foi lançada no Brasil, pelo laboratório farmacêutico Merial Saúde Animal sob a marca registrada de Ivomec Gold[®], com a capacidade de produção estimada em 70 milhões de doses/ano. Os medicamentos de longa ação têm a vantagem de reduzir o stress nos animais e diminuir o custo com a mão de obra relacionada ao manejo (2). No entanto, cabe destacar que com o aumento da dose nas formulações de longa ação, também há um aumento considerável do período de carência. Enquanto as formulações injetáveis de 1% de ivermectina têm um período de carência de 42 dias, as de longa ação (3,15 a 4%) requerem um período de carência de até 133 dias.

As doses e os períodos de carência das formulações injetáveis contendo avermectinas no mercado nacional são variados. Para a ivermectina, as doses a serem aplicadas variam de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.v. a 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.v (correspondendo a teores de 0,2 a 4% m/v do fármaco) e para a abamectina de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.v. a 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.v (correspondendo a teores de 1 a 10% m/v do fármaco) (Figura 2). Para a doramectina apenas existem registradas duas formulações com concentração de 1% m/v de uso subcutâneo ou intramuscular e para a eprinomectina uma formulação de uso tópico de 0,5% m/v (7).

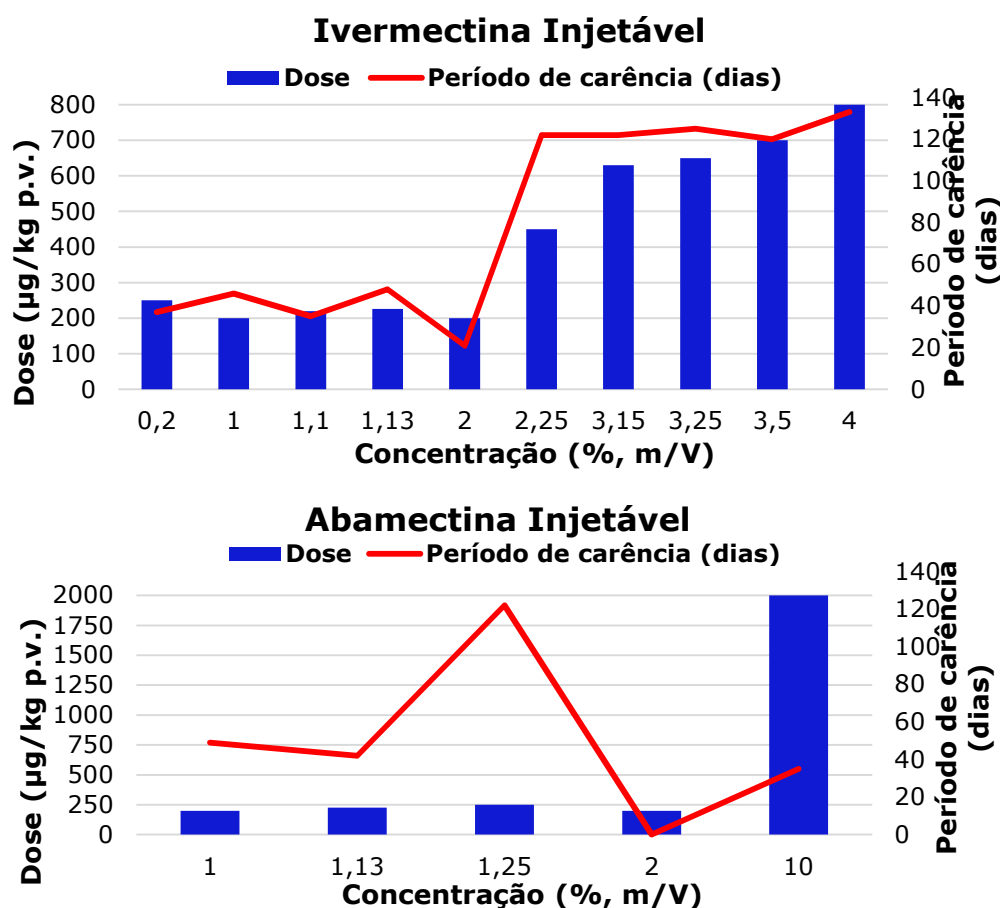


Figura 2. Período de carência e dose para as formulações injetáveis de ivermectina e abamectina. Baseado nos dados do SINDAN (7).

Em relação aos teores dos fármacos nessas formulações injetáveis, 70 e 87% dos registros de ivermectina e abamectina, respectivamente, dizem respeito a formulações contendo 1% do fármaco (Figura 3).

Atualmente, os principais fármacos da família das avermectinas empregados na medicina veterinária são: ivermectina, abamectina, doramectina e eprinomectina. Dentre elas, a eprinomectina é a única avermectina aprovada para o controle de nematódeos gastrointestinais em vacas lactantes (14).

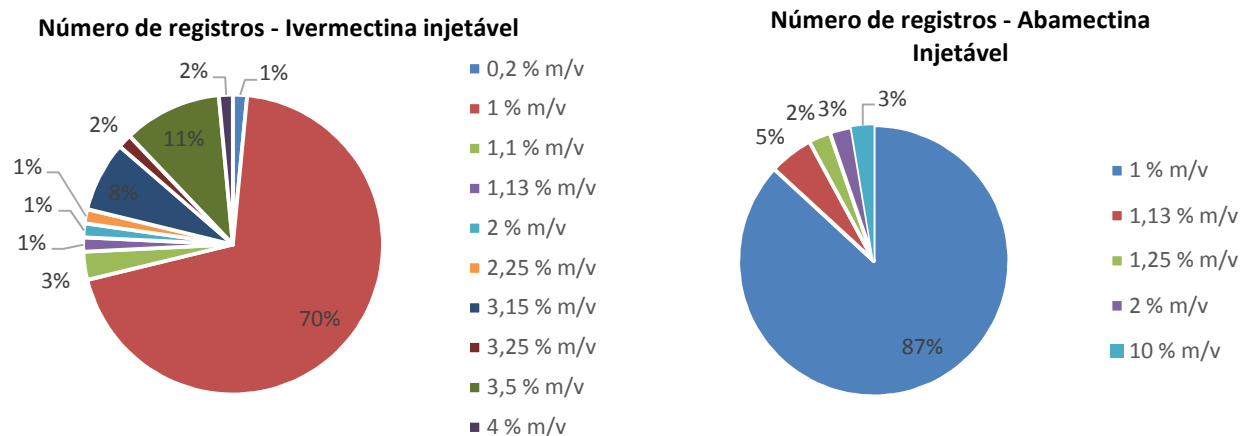


Figura 3. Teores de ivermectina e abamectina nas formulações injetáveis registradas no MAPA. Baseado nos dados do SINDAN (7).

No Brasil, a ivermectina e a abamectina foram introduzidas de forma precursora no mercado de antiparasiticidas em 1981 e 1985, respectivamente. Passados dez anos do lançamento da primeira molécula de avermectina no Brasil, a patente sobre alguns tipos de bases expirou, decorrendo no aparecimento de várias marcas diferentes de avermectinas no mercado, principalmente contendo o princípio ativo ivermectina (15).

Até dezembro de 2014 tínhamos disponível no país 131 formulações de avermectinas para bovinos registradas por diferentes laboratórios (7), sendo que 41 empresas comercializam 77 formulações contendo a ivermectina e 34 empresas são responsáveis por disponibilizar 54 medicamentos veterinários contendo o fármaco abamectina (Tabela 1). As demais avermectinas, doramectina e eprinomectina, totalizam apenas três formulações disponíveis comercialmente para bovinos.

Tabela 1. Dados sobre os registros, as empresas e as formulações comercialmente contendo avermectinas para uso em bovinos no mercado nacional. Baseado nos dados do SINDAN (7).

	Ivermectina	Abamectina	Doramectina	Eprinomectina
Número de registros	77	54	2	1
Número de empresas	41	34	2	1
Formulação oral	1	1		
Formulação subcutânea ou intramuscular	4	1	2	
Formulação tópica ou pour-on	9	15		1
Formulação subcutânea	63	37		
Concentração maior do que 1%	20	5		
Concentração até 1% com PC > 35 dias	13	15		
Denominado de LA	8	6		
Concentração até 1%, denominado de LA	3	4		

PC: período de carência; LA: longa ação.

Neste mesmo levantamento sobre as formulações disponíveis no mercado nacional, foram verificadas irregularidades, como falta do ano de registro junto ao MAPA ou ausência da informação do período de carência (Figura 4). A eprinomectina e doramectina não foram incluídas nesta figura, uma vez que existe apenas uma formulação de eprinomectina de uso tópico (*pour-on*) no mercado sem período de carência e duas de doramectina. Um dos dois medicamentos contendo doramectina não apresenta o período de carência.

Também se avaliou bulas e rótulos de 17 medicamentos comerciais contendo ivermectina e 8 contendo o fármaco abamectina, todos disponíveis em agropecuárias no

Brasil. Para a ivermectina, um estava sem bula e somente 2 continham a data de validade do medicamento. Observou-se ainda que 3 apresentavam a seguinte observação na bula “Proibido o uso deste produto em bovinos de corte criados em regime de confinamento, semi-confinamentos e em regime extensivo na fase de terminação”. Apesar desta informação não ser obrigatória na bula desses medicamentos, ela poderia auxiliar o pecuarista no cumprimento da IN SDA N° 48 (16). No caso dos medicamentos contendo a abamectina, 1 deles estava sem a bula dentro da embalagem, somente 1 continha a data de validade e 3 tinham a seguinte observação citada acima.

No que tange à fiscalização de medicamentos veterinários no Brasil, existe ainda uma grande lacuna dentro do MAPA quanto à avaliação da conformidade dos produtos que estão sendo comercializados no mercado nacional. Desde 2008, existe uma demanda para que essa fiscalização seja realizada e desde então o Laboratório Nacional Agropecuário de São Paulo (Lanagro-SP) tem preparado sua estrutura para atender essa necessidade. O objetivo final é que, juntamente com os laboratórios credenciados pelo próprio MAPA, essa rede possa realizar as análises fiscais de conformidade de teor de ativos, impurezas presentes e produtos de degradação, testes de desempenho (dureza, friabilidade, viscosidade), identificação de ativos e contaminação cruzada no caso de rações. Embora o Lanagro-SP tenha iniciado a fiscalização do teor de ivermectina e abamectina em medicamentos, o número de amostras analisadas ainda é bastante reduzido.

Medicamentos registrados no SINDAN

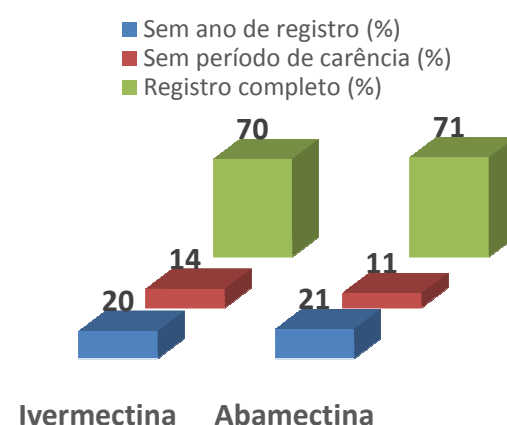


Figura 4. Irregularidades nos registros de formulações injetáveis contendo ivermectina e abamectina. Baseado nos dados do SINDAN (7).

Além disso, após 30 anos de formulações contendo avermectinas estarem disponíveis no mercado, a grande variedade de marcas comerciais, associadas às eficientes campanhas de marketing e à diminuição relativa dos preços dos produtos, tem levado a um uso intenso e indiscriminado de anti-helmínticos nos rebanhos, o que tem favorecido o aparecimento de resistência parasitária, sendo este um tema atual e amplamente discutido internacionalmente (17). A resistência aos anti-helmínticos do grupo das lactonas macrocíclicas tem feito com que a exploração de algumas espécies animais corra o risco da falta de sustentabilidade, o que tem levado as indústrias de saúde animal a desenvolver e introduzir novos produtos anti-helmínticos no mercado, como o monepantel (Novartis), emodepside (Bayer) e derquantel em associação com abamectina (17,18).

Legislação dos antiparasitários

O Decreto-Lei n° 467 de 1969 (19) foi a primeira tentativa do Ministério da Agricultura de harmonizar os conceitos referentes aos produtos de uso veterinário e trouxe critérios para

sua fiscalização, comercialização e registro. Em 1995, o Decreto-Lei nº 1662 (20) ampliou as definições e trouxe os critérios para funcionamento dos estabelecimentos que fabricassem, manipulassem, fracionassem, comercializassem, importassem ou exportassem produtos veterinários, bem como critérios de qualidade das matérias primas e produtos acabados. Esse decreto citava também os testes que deveriam ser apresentados para solicitação do registro de produtos e todas as informações que deveriam conter as bulas e os rótulos. No ano seguinte à publicação do Decreto-Lei nº 1662 o MAPA publicou a Portaria nº 74 (21) que trata do roteiro para registro de produtos veterinários. O Decreto-Lei nº 1662 foi revogado em 2004, pelo Decreto nº 5053 (22), que estava vigente até o início deste ano, quando foi publicado o Decreto nº 8448, de 06 de maio de 2015 (23).

No que diz respeito especificamente aos antiparasitários, em 1997, foi publicada a Portaria nº 48 (24) que regulamenta o licenciamento e/ou renovação de licença desses produtos, definindo critérios nos testes de eficácia para a espécie animal utilizada experimentalmente. Também foi a partir desta publicação que iniciou-se a comercialização de fármacos formulados contendo avermectinas com concentrações superiores à preparação de 1% até então comercializadas.

Segundo a Portaria nº 48, uma formulação de um antiparasitário é considerada de longa ação, ação prolongada ou ação profilática quando, em comparação com outra formulação convencional com base no mesmo ingrediente ativo, mantiver nível plasmático terapêutico ou atividade antiparasitária por um período de tempo consideravelmente maior, devendo sua ação ser comprovada com referências bibliográficas oficiais, referências científicas internacionalmente reconhecidas ou por experimentação própria conduzida dentro de metodologia científica. De acordo com esse regulamento, considera-se avermectina de longa ação:

- Produtos a base de ivermectina, abamectina, doramectina e moxidectina que contenham em sua formulação mais de 1% deste princípio ativo;
- Produtos a base de ivermectina, abamectina, doramectina e moxidectina que contenham em sua formulação até 1% deste princípio ativo e na sua indicação de uso conste o termo Longa Ação;
- Produtos a base de ivermectina, abamectina, doramectina e moxidectina que contenham em sua formulação até 1% deste princípio ativo, e período de carência superior a 35 dias.

No entanto, 14 anos após essa publicação, o MAPA publicou a Instrução Normativa SDA nº 48 (16) que proíbe o uso de avermectinas cujo período de carência seja superior a 28 dias em bovinos de corte criados em regime de confinamento e semi-confinamento e também em bovinos de corte criados em regime extensivo, quando na fase de terminação. Em maio de 2014, com a publicação da Instrução Normativa nº 13 (25) o MAPA proibiu a fabricação, manipulação, fracionamento, comercialização, importação e uso de avermectinas de longa ação em qualquer produto para uso veterinário, suspendendo também todos os registros de produtos acabados enquadrados nesta descrição. Essas duas últimas publicações demonstram uma mudança de paradigma no que diz respeito à utilização de avermectinas de longa ação no rebanho brasileiro, certamente influenciada pelos embargos internacionais à carne bovina brasileira ocorridos nos últimos anos.

Segundo essa Instrução Normativa, em 2014, 33 dos 77 medicamentos contendo ivermectina registrados e comercialmente disponíveis no mercado contendo ivermectina estavam em desacordo e para a abamectina 20 de 54 formulações teriam de ser retiradas do mercado (Tabela 1). De fato essa decisão foi amplamente discutida pela indústria e agropecuaristas, uma vez que não seria a retirada dos medicamentos de longa ação do

mercado que iriam reduzir os níveis de resíduos nos produtos se as boas práticas veterinárias não fossem respeitadas. A articulação do setor produtivo fez com que o SINDAN protocolasse uma ação ordinária no Tribunal Regional Federal (TRF) em maio de 2014 solicitando a suspensão da Instrução Normativa nº 13 de 29 de maio de 2014, que proibia a fabricação, manipulação, fracionamento, comercialização e importação de avermectinas de longa ação. Em 27 de março de 2015 o juiz federal do TRF do Distrito Federal concedeu a suspensão da Instrução Normativa nº 13 com o argumento de que a suspensão do uso do produto de longa ação não se fundamenta na existência de qualquer perigo à saúde humana.

Resíduos de avermectinas em produtos de origem animal

O uso de medicamentos veterinários na criação de animais é um recurso útil e muitas vezes necessário, mas leva também à presença indesejada de resíduos dos fármacos nos produtos oriundos dos animais tratados oferecendo, portanto, risco à saúde humana.

Com base em estudos toxicológicos e farmacocinéticos, o Comitê Científico de Especialistas em Aditivos Alimentares da FAO (JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) realiza a avaliação do risco associado à presença de resíduos de fármacos veterinários em alimentos, assessorando o Codex Alimentarius em suas decisões. Nestas avaliações, são estabelecidos a ingestão diária aceitável (IDA) do fármaco e seu limite máximo de resíduo (LMR) em diferentes tecidos de animais tratados. Até a presente data, o JECFA já avaliou 106 fármacos de uso veterinário (26).

Os valores estabelecidos pelo JECFA são considerados por todos os países membros da ONU. No entanto, a EMA responsabiliza-se pela constante discussão e determinação de índices seguros de LMR e IDA para o comércio de produtos de origem animal na Comunidade Europeia. No Brasil, a Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA) do MAPA criou o PNCRC, responsável pelo monitoramento de resíduos e contaminantes em produtos de origem animal. Na Tabela 2 são apresentados os LMR e IDA para as quatro avermectinas estabelecidos pelo JECFA e comparados aos adotados pela EMA e PNCRC.

A ivermectina foi a primeira avermectina a ser avaliada pelo JECFA, em 1991, na sua 36ª reunião. Nesta, foi estabelecida uma IDA de até 1,0 µg/kg p.c./dia. Esse valor foi estabelecido com base nas avaliações toxicológicas e estudos farmacocinéticos nos quais foram aplicados, por via subcutânea, 0,2 mg/kg p.c. de ivermectina em bovinos. Foi constatado que os resíduos de ivermectina estavam alocados principalmente no fígado, gordura, rins e músculo dos animais tratados. Cabe ressaltar que nesta reunião não foram estabelecidos LMR, visto que, a concentração residual de ivermectina em animais abatidos depois de respeitados os 28 dias de carência foi persistentemente baixo, salvo na região no corpo do animal onde era aplicado o medicamento, próximo ao limite de detecção (LD = 3,0 µg/kg) dos métodos analíticos disponíveis na época da avaliação.

Nas reuniões seguintes do JECFA (40ª (1993), 44ª (1995), 54ª (2000) e 78ª (2013)) foram estabelecidos LMR para a ivermectina, com base na IDA estabelecida em 1991. Em 1993, concluiu-se que, por segurança, era necessário serem estabelecidos os LMR para a gordura (40 µg/kg) e o fígado (100 µg/kg) bovinos. Em 2000, na 54ª reunião do JECFA, foi incluído o LMR para o leite (10 µg/kg).

Tabela 2: LMR e IDA para as avermectinas estipulados pelo JECFA, EMA, PNCRC e FDA.

Avermectina	Reunião/Ano	LMR em Bovinos ($\mu\text{g}/\text{kg}$)					Carên- cia (dias)	IDA ($\mu\text{g}/\text{kg}/$ dia)
		Músculo	Fígado	Rim	Gordura	Leite		
JECFA								
Eprinomectina	50 ^a /1998	100	2000	300	250	20	-	10.0
Abamectina	45 ^a /1995	10	50	50	-	5	-	0.2
	46 ^a /1996	10	100	50	100	5	-	1.0
Doramectina	46 ^a /1996	10	100	30	150	-	>35	0.5
	52 ^a /1999	10	100	30	150	-	28	0.5
	63 ^a /2004	10	100	30	150	15	28	1.0
Ivermectina	36 ^a /1991	≤ 1	-	-	-	-	28	1.0
	40 ^a /1993	≤ 1	100	-	40	-	28	1.0
	44 ^a /1995	≤ 1	100	-	40	-	28	1.0
	54 ^a /2000	≤ 1	100	-	40	10	28	1.0
	78 ^a /2013	4	100	-	40	10	28	1.0
EMA								
Eprinomectina	EMEA/MRL/114/96	30	600	100	30	30	-	5
	EMEA/MRL/520/98	50	1500	300	250	20	-	5
	EMA/CVMP/29109/12	50	1500	300	250	20	-	5
Abamectina	EMEA/MRL/692/99	20	25	20	50	-	-	0.25
	EMEA/MRL/838/02	20	20	20	10	-	-	2.5
Doramectina	EMEA/CVMP/126676/06	40	100	60	150	-	-	1
Ivermectina	EMEA/MRL/915/04	-	100	30	100	-	-	10
	EMA/CVMP/294840/14	30	100	30	100	-	-	10
PNCRC								
Eprinomectina	2014	100	2000	-	-	20	-	-
Abamectina	2014	10	100	-	-	10	-	-
Doramectina	2014	10	100	-	-	15	-	-
Ivermectina	2014	10	100	-	-	10	-	-
FDA								
Ivermectina	NADA Number: 128-409	650	1600	-	-	-	-	-

Referência: FAO, EMA, FDA e PNCRC

Uma vez que resíduos de ivermectina foram detectados em músculo bovino, em 2010 a Comissão Europeia submeteu à EMA uma solicitação para que fosse estabelecido um LMR para esse tecido, alertando que a ausência de um valor levava à falta de clareza sobre os níveis de resíduos de ivermectina em músculo bovino aceitáveis para o consumo humano. No entanto, um LMR para o músculo bovino (4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) veio a ser recomendado somente em 2013, durante a 78^a reunião do JECFA. Em 2014, a EMA recomendou um LMR para o músculo bovino de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$. No Brasil, a instrução normativa SDA n^o 11, de 7 de maio de 2014, adota um LMR de 10, 100 e 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para o músculo, o fígado e o leite, respectivamente (27). É importante salientar que desde 2004 a eprinomectina, abamectina e doramectina não foram objeto de pauta dos encontros do comitê JECFA, embora medicamentos com esses insumos farmacêuticos continuem em comercialização em larga escala no mercado pecuário. A Tabela 2 mostra os valores de IDA e os LMR para as quatro avermectinas em fígado, músculo, rim e leite desde as primeiras avaliações em 1991, assim como os valores estabelecidos pelo JECFA e os adotados pela Comunidade Europeia e Brasil. Para a ivermectina, que é o fármaco mais empregado dentre as avermectinas na criação de bovinos temos três valores distintos de LMR para o músculo: 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (JECFA), 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (EMA) e 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (PNCRC). O valor do LMR superior adotado na Comunidade Europeia em

relação ao estabelecido pelo JECFA advêm do maior valor (10 vezes) estabelecido para a IDA pela EMA. A não harmonização destes valores leva a problemas na exportação de produtos de origem animal quando esses fármacos forem aplicados.

Dados publicados no PNCRC de 2012 (28) revelam que naquele ano quatro amostras de fígado estavam contaminadas por ivermectina ou abamectina, correspondendo a 2,56 % das amostras analisadas. No caso do músculo, duas amostras apresentaram concentrações acima do LMR permitido, correspondendo a 0,65 % das amostras analisadas.

Já nos dados apresentados pelo PNCRC de 2013 (29), apenas uma amostra de fígado e uma amostra de músculo estavam com concentração acima dos LMR permitido para essas matrizes, correspondendo a 0,65 e 0,42 % das amostras analisadas, respectivamente.

Barreiras sanitárias

O Brasil tem sido um dos maiores exportadores mundiais do setor de carne bovina, tendo como dois grandes importadores os Estados Unidos e a União Europeia. No entanto, esta posição está frequentemente ameaçada pelas limitações do próprio setor, que está continuamente exposto a enfermidades que afetam a produtividade e por restrições tarifárias e não tarifárias pelos maiores mercados mundiais (30).

Todavia, mesmo com toda a representatividade no comércio internacional, visualiza-se que a cadeia da carne bovina brasileira ainda necessita avançar e superar muitas barreiras como a existência de políticas protecionistas e a adequação às exigências técnicas e sanitárias dos países que integram o bloco dos grandes mercados consumidores.

Nos países que integram a Comunidade Europeia, existe um sistema de notificação chamado RASFF (*Rapid Alert System for Food and Feed*) que permite um intercâmbio de informações rápido e eficaz entre os Estados Membros e a Comissão sempre que se detectam riscos para a saúde humana na cadeia alimentar humana ou animal. Segundo o Regulamento nº 178/2002 do Parlamento Europeu (31), existem dois tipos de notificações RASFF: (i) notificações de mercado e (ii) rejeições de fronteira. Um membro da rede envia uma notificação de mercado, quando o risco é encontrado em um produto para alimentação humana ou animal colocado no mercado. A rejeição de fronteira é notificada quando a entrada de um produto é recusada na Comunidade Europeia.

O Brasil tem enfrentado um número considerável de notificações RASFF pela Comunidade Europeia devido a presença de resíduos de ivermectina em carne bovina. Em 2010, houve uma notificação procedente da Itália informando a presença de ivermectina em carne cozida congelada destinada a produção de produtos enlatados. Na época, a Comunidade Europeia não havia definido um LMR para ivermectina na carne e os Estados Unidos operavam com um LMR de 10 µg/kg. Assim, a EMA definiu como limite de ação para ivermectina, o valor de 30 µg/kg (32).

Até 2010, as autoridades brasileiras também não haviam estabelecido LMR para resíduos de ivermectina em produtos cárneos. Após as exportações de carne processada terem sido temporariamente suspensas em maio daquele ano pelos Estados Unidos, as exportações da carne industrializada brasileira caíram 22%. Esse cenário motivou uma série de ações corretivas introduzidas pelo governo brasileiro, como a publicação da Instrução Normativa SDA nº 48 de 2011 e a inclusão no Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) (33) das análises de músculo bovino quanto a presença de avermectinas (34). No entanto, mesmo com essas medidas, recentemente nova violação ocorreu pela presença de ivermectina na carne bovina industrializada exportada para os Estados Unidos. Esse fato, entre outros, motivou a publicação da Instrução Normativa nº 13 de 2014, conforme já citado anteriormente.

Segundo o portal RASFF (32), desde junho de 2010 até dezembro de 2014, ocorreram 56 notificações referentes à presença de ivermectina em carne bovina e subprodutos, sendo

que destas, 55 dizem respeito à carne bovina vinda do Brasil. Destas, 43 dizem respeito a rejeições de fronteira, sendo que nesses casos, o produto foi destruído ou reenviado para o Brasil. Dentre os países que emitiram mais notificações estão o Reino Unido (21 notificações), Bélgica (10 notificações) e Itália (08 notificações), sendo que a amostra mais contaminada foi analisada em 2011 e correspondeu a 1.359 µg/kg de ivermectina em uma amostra de carne cozida desossada congelada proveniente do Brasil e destinada ao Reino Unido.

Em relação à abamectina, dentre as oito notificações registradas no Portal, somente uma refere-se à amostra de carne proveniente do Brasil. Trata-se de uma amostra de carne enlatada destinada a Alemanha que foi destruída após ser determinada a presença de 20,7 µg/kg do contaminante.

Já no que diz respeito a doramectina, duas notificações de fronteira ocorreram até o momento, sendo que ambas dizem respeito a amostras de carne enlatada proveniente do Brasil e destinadas a Noruega e ao Reino Unido.

Desafios a serem superados

Através desta revisão foi possível observar que tanto os dados de registro disponibilizados pelo site do SINDAN como os dados constantes nas bulas e rótulos dos medicamentos estão incompletos, tais como a ausência do ano de registro, período de carência e data de validade. Principalmente a falta de informação sobre o período de carência pode gerar dúvidas ao pecuarista e ser mais um fator desencadeante da presença de resíduos de avermectinas nos produtos de origem animal acima do permitido.

Apesar do número elevado de medicamentos veterinários comercializados no Brasil, a fiscalização por parte do MAPA ainda é incipiente. Embora o Laboratório Nacional Agropecuário de São Paulo (Lanagro-SP) tenha iniciado a fiscalização do teor de ivermectina e abamectina em medicamentos veterinários, o número de ensaios realizados e de amostras analisadas ainda é bastante reduzido.

A conscientização do pecuarista quanto a importância de aplicar os medicamentos nos animais conforme as boas práticas veterinárias, isto é, observando as instruções de uso contidas na bula dos mesmos (espécie alvo, dosagem, via de administração ou período de carência) também é uma medida simples e eficaz que poderia reduzir os riscos de disseminar doenças entre os animais (subdosagem) bem como os riscos relacionados a presença de resíduos nos alimentos acima dos LMR permitidos (superdosagem).

Há de se lembrar também que ainda não existem medicamentos genéricos aprovados no país pelo MAPA para uso na medicina veterinária apesar da legislação já estar preparada para o registro desses produtos (23). Assim, os medicamentos disponíveis no mercado podem não ter bioequivalência estatisticamente comprovada com o medicamento de referência ou original instituído para um determinado tipo e tratamento. Esses fatos implicam na possibilidade de que existam diferenças de farmacocinética e de períodos de carência para um mesmo fármaco contemplado em duas formulações de medicamentos diferentes. Avaliando a comercialização desses produtos no mercado nacional é possível observar um grande número de medicamentos com características e especificações similares e com diferentes períodos de carência (Figura 2). Além do problema acima mencionado, essa variedade de doses e períodos de carência nas formulações disponíveis, dificulta o correto uso pelo pecuarista.

Neste sentido, é importante que seja realizada uma revisão dos períodos de carência dos medicamentos veterinários a base de avermectinas, com foco no tecido do local de aplicação e a revisão dos processos de licenciamento dos produtos existentes no mercado. Essa tem sido inclusive uma solicitação da Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carne (ABIEC).

Outro aspecto importante a ser considerado é o desrespeito do local de aplicação no local do animal. As avermectinas são compostos lipofílicos e sabe-se que existe uma concentração maior da avermectina no local de aplicação. Portanto, é importante avaliar se o corte da carne no local que recebeu a administração do medicamento pode ser destinado ao consumo humano. Além disso, é importante que os órgãos de fiscalização que atuam junto aos frigoríficos fiquem atentos ao controle de qualidade das carnes e enviem aos laboratórios oficiais e credenciados do MAPA amostras de fígado e músculo dos animais abatidos, para que os ensaios previstos no PNCRC possam ser realizados. Para isso, faz-se importante uma amostragem representativa seguindo normas internacionais.

Um problema levantado por meio desta revisão é que, atualmente, a prática de adquirir produtos veterinários de forma ilegal representa um prejuízo de 15% do segmento de saúde animal ou R\$ 600 milhões anualmente. O crescimento das vendas pela internet, de modo geral, tem contribuído para este aumento das vendas de produtos veterinários ilegais. Uma campanha lançada recentemente pelo SINDAN (35), chamada Campanha Antipirataria de Produtos de Uso Veterinário, identificou inúmeros sites que vendem estes produtos, e as imitações estão cada vez mais sofisticadas, com embalagens que parecem legítimas, incluindo informações técnicas, endereços e nomes de responsáveis técnicos. Não há um mapeamento preciso sobre os tipos de medicamentos mais pirateados, mas, sabe-se de que uma boa parte é destinada ao gado de corte (35). A iniciativa tem por objetivo informar e educar todos os elos da cadeia produtiva de proteína animal sobre os riscos e os malefícios do uso de medicamentos veterinários falsificados, contrabandeados, sem registro e formulações caseiras já que não é possível garantir sua eficiência sanitária, não havendo nenhuma comprovação de que se trata de um medicamento que proteja o animal.

A facilidade em se adquirir um fármaco para uso veterinário sem a receita de um médico veterinário é outro ponto muito importante a ser considerado. Existem inúmeros fármacos registrados para uso humano e veterinário e muitos deles podem ser obtidos em lojas agropecuárias e pela internet sem controle das autoridades sanitárias. Como exemplo, é possível adquirir antimicrobianos como norfloxacin (uso humano e animal) pela internet sem receita em sites de produtos veterinários. No entanto, sua venda para uso humano é controlada pela retenção de receita pela RDC nº 20 (36). Outro exemplo é o clenbuterol, um anabolizante proibido para uso humano, mas facilmente adquirido pela internet em sites de produtos veterinários. O mesmo é usado por fisiculturistas para obter rápida queima de gordura antes de campeonatos. Ainda em relação a esse assunto, o MAPA avalia ainda a necessidade de se instituir a venda de produtos antiparasitários sob receita arquivada de um médico-veterinário, visando prover o uso racional destes produtos. No entanto, até o momento, esses produtos ainda podem ser facilmente adquiridos pela internet.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do levantamento de dados realizado, surgem algumas indagações relacionadas aos processos envolvidos com a administração dos medicamentos veterinários nos rebanhos e também relativos à qualidade dos mesmos, o que tem reflexo no produto final, que é a carne bovina, um dos motores do agronegócio brasileiro.

A necessidade de investimentos em uma política sanitária correta, com fiscalização eficiente, e a urgência em se iniciar um processo de rastreabilidade confiável, que abranja toda a cadeia de carne e garanta a credibilidade dos produtos brasileiros no mercado internacional, são pontos fundamentais para o país manter e expandir as exportações de carnes e derivados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/MAPA/SDA 064/2008 e 476501/2013-0) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Proc. 2009/10443-1 e 2013/09543-7) pelos auxílios recebidos. Caio Rodrigues-Silva (processo 2014/16622-3) e Sandra Dal Bosco (processo 2014/16995-4), Fabrício de O. Ferreira (processo 2013/25670-9) agradecem a FAPESP pelas bolsas de pós-doutoramento e doutorado concedidas. Cláudia H.K. Schröder (processo 350404/2014-3) agradece ao CNPq pela bolsa de pesquisa concedida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada. Relatório PIBAGRO Brasil: GDP Agribusiness – Brazil Outlook. Piracicaba: CEPEA; 2014.
2. Grisi L, Scott FB. Lactonas Macroclílicas (avermectinas) de longa ação no controle de parasitismo em bovinos. *Hora Vet.* 2014;34:5.
3. Sindicato Nacional da Industria de Produtos para Saúde Animal [Internet]. São Paulo: SINDAN; 2012 [cited 2014 Dec 9]. Available from: <http://www.sindan.org.br/sd/sindan/index.html>.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2013 [cited 2015 Jun 19]. Available from: http://www.ibge.gov.br/biblioteca/visualizacao/periodicos/2/bn_2013_v21.pdf.
5. Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada [Internet]. Piracicaba: CEPEA; 2014 [cited 2015 Jun 19]. Available from: <http://www.visioneventos-es.com.br/arquivos/evento/201BE12E311.pdf>.
6. United States Department of Agriculture. Foreign Agricultural Service [Internet]. Washington: USDA; 2014 [cited 2014 Dec 10]. Available from: <http://apps.fas.usda.gov/psdonline>.
7. Sindicato Nacional da Industria de Produtos para Saúde Animal [Internet]. São Paulo: SINDAN; 2014 [cited 2014 Dec 30]. Available from: <http://www.cpv.com.br/cpv/>.
8. Crump A, Omura S. Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011;87:13-28.
9. Campbell WC. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:853-65.
10. Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin - a success story. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:984-9.
11. Li M, Chen Z, Lin X, Zhang X, Song Y, Wen Y, et al. Engineering of avermectin biosynthetic genes to improve production of ivermectin in *Streptomyces avermitilis*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008;18:5359-63.
12. Bloomfield G. Endoparasites: the veterinary market. Richmond: Animal Pharm Bookshop, PJB Publications; 1988.

13. Rosenthal H. Antiparasitário Ivomec ganha nova fórmula. [Internet]. Recife: Jornal do Comercio; 1998 [cited 2015 Oct 27]. Available from: http://www2.uol.com.br/JC/_1998/2209/ec2209n.htm.
14. Chagas ANS, Vieira LS, Aragão WR, Navarro AMC, Villela LCV. Anthelmintic action of eprinomectin in lactating Anglo-Nubian goats in Brazil. *Parasitol Res.* 2007;100:391-4.
15. Eddi CNA, Caracostantogolo J. Use of macrocyclic lactones to control cattle parasites in South America. In: Vercruyysse J R, Rew RS. *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy*. Wallingford: CBI Publishing; 2002. p.262-71.
16. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução Normativa SDA nº 48 de 28 de dezembro de 2011. *Diário Oficial da União*. 29 Dez 2011.
17. Wolstenholme AJ, Kaplan RM. Resistance to macrocyclic lactones. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:873-87.
18. Kaminsky R, Ducray P, Jung M, Clover R, Rufener L, Bouvier J, et al. A new class of anthelmintics effective against drugresistant nematodes. *Nature.* 2008;452:176-80.
19. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Decreto-Lei nº 467 de 13 de fevereiro de 1969. *Diário Oficial da União*. 14 Fev 1969.
20. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Decreto nº 1662 de 6 de outubro de 1995. *Diário Oficial da União*. 9 Out 1995.
21. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Portaria nº 74 de 19 de junho de 1996. *Diário Oficial da União*. 20 Jun 1996.
22. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Decreto nº 5053, de 22 de abril de 2004. *Diário Oficial da União*. 23 Abr 2004.
23. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Decreto nº 8448 de 6 de maio de 2015. *Diário Oficial da União*. 7 Maio 2015.
24. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Portaria nº 48 de 16 de maio de 1997. *Diário Oficial da União*. 16 Maio 1997.
25. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução Normativa nº 13 de 28 de maio de 2014. *Diário Oficial da União*. 30 Maio 2014.
26. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Food Safety and Quality [Internet]. Geneva: JECFA; 2014 [cited 2014 Nov 3]. Available from: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/en/>.
27. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução normativa SDA no 11 de 7 de maio de 2014 [Internet]. São Paulo: MAPA; 2014 [cited 2015 Mar 15]. Available from: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/IN%2011%20-%20PNCRB%202014.pdf.

28. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Instrução Normativa SDA nº 7 de 27 de março de 2013 [Internet]. São Paulo: MAPA; 2013 [cited 2015 Jan 16]. Available from: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/Instru%C3%A7%C3%A3o%20Normativa%207%20-%202013%20Resultados%20PNCRC%202012.pdf.
29. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BR). Portaria SDA nº 60 de 5 de maio de 2014 [Internet]. São Paulo: MAPA; 2014 [cited 2015 Jan 16]. Available from: http://www.lex.com.br/legis_25493834_PORTARIA_N_60_DE_5_DE_MAIO_DE_2014.aspx.
30. Rubin LDS, Ilha ADS, Waquil PD. O comércio potencial brasileiro de carne bovina no contexto de integração regional. *Rev Econ Sociol Rural*. 2008;46:1067-94.
31. European Commission. Regulation nº 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002. *Official Journal of the European Communities L031*. 1 Feb 2002.
32. European Commission. RASFF. Directorate general for health and consumer protection: preliminary annual report [Internet]. 2010 [cited 2014 Nov 29]. Available from: http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/docs/rasff_annual_report_2010_en.pdf.
33. Rubensam G, Barreto F, Hoff RB, Pizzolato TM. 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*. 2013;29:55-60.
34. Mauricio AQ, Lins ES, Alvarenga MB. A national residue control plan from the analytical perspective – The Brazilian case. *Anal Chim Acta*. 2009;637:333-6.
35. Denuncieprodvetpirata. Campanha Antipirataria de Produtos de Uso Veterinário [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 19]. São Paulo: SINDAN; 2014. Available from: <http://www.denuncieprodvetpirata.org.br>.
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). RDA nº 20 de 9 de maio de 2011 [Internet]. *Diário Oficial da União*. 9 de maio de 2011; Sec. 1:39 [cited 2014 Dec 2]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/Documentos2012/RDC%2020%202011.pdf>.

Recebido em: 19/06/2015

Aceito em: 25/09/2015