

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

RAMON ALVES DE OLIVEIRA PAULA

**RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS EM PRODUTOS DE
ORIGEM ANIMAL: ANÁLISE CRÍTICA DAS BULAS E
AVALIAÇÃO HISTÓRICA DOS PROGRAMAS DE
MONITORAMENTO NO BRASIL**

**Belo Horizonte, MG
2017**

RAMON ALVES DE OLIVEIRA PAULA

**RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS EM PRODUTOS DE
ORIGEM ANIMAL: ANÁLISE CRÍTICA DAS BULAS E
AVALIAÇÃO HISTÓRICA DOS PROGRAMAS DE
MONITORAMENTO NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção de grau de Mestre em Ciência de Alimentos.

Área de concentração: Ciência de Alimentos

Orientadora: Scheilla Vitorino Carvalho de Souza
Ferreira

Belo Horizonte, MG
2017

P324r

Paula, Ramon Alves de Oliveira.

Resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal: análise crítica das bulas e avaliação histórica dos programas de monitoramento no Brasil / Ramon Alves de Oliveira Paula. – 2017.

189 f. : il.

Orientadora: Scheilla Vitorino Carvalho de Souza Ferreira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos.

1. Medicamentos – Fontes de informação – Teses. 2. Alimentos de origem animal – Teses. 3. Legislação – Teses. 4. Controle – Teses. 5. Resíduos de drogas em veterinária – Teses. 6. Segurança alimentar – Teses. I. Souza, Scheilla Vitorino Carvalho de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 664.0026



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

PPGCA

FOLHA DE APROVAÇÃO

**RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL:
ANÁLISE CRÍTICA DAS BULAS E AVALIAÇÃO HISTÓRICA
DOS PROGRAMAS DE MONITORAMENTO NO BRASIL**

RAMON ALVES DE OLIVEIRA PAULA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, área de concentração CIÊNCIA DE ALIMENTOS.

Aprovada em 15 de setembro de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Profa. Dra. Scheilla Vitorino C. Souza Ferreira (Orientadora)
Faculdade de Farmácia - UFMG


Prof. Dr. Renes de Resende Machado
Faculdade de Farmácia - UFMG


Dra. Andréa Melo Garcia de Oliveira
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA/LANAGRO/MG

Belo Horizonte, 15 de setembro de 2017.

DEDICATÓRIA

A Deus, pela fidelidade e por renovar minhas forças na realização deste importante sonho, a quem dedico este trabalho. Obrigado pelo cumprimento dessa promessa um dia feita a mim!

Meus pais por acreditarem em mim, por todo incentivo e investimento por mais árduo e com concessões que sei que não foram poucas, reafirmando sempre que a educação é a melhor maneira de alcançar uma evolução pessoal e social.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos (PPGCA) da Faculdade de Farmácia (FAFAR), da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida.

Ao Laboratório Nacional Agropecuário - Minas Gerais (LANAGRO-MG), em especial ao Laboratório de Resíduos de Medicamentos Veterinários (LRM) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

A Coordenação de Produtos Veterinários (CPV) e à Divisão de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário (DFPV) da Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA) do Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários (DFIP) do MAPA.

AGRADECIMENTOS PESSOAIS

À Professora Dra. Scheilla Vitorino Carvalho de Souza Ferreira, por compartilhar seu conhecimento, por me fazer crescer profissionalmente e pessoalmente, além de desenvolver minhas habilidades acadêmicas. Agradeço pelo voto de confiança sem me conhecer, pela orientação e parceria, principalmente por não medir esforços para o desenvolvimento desta pesquisa com tamanho sucesso.

À Professora Dra. Mônica Maria Oliveira Pinho Cerqueira, por me abrir as portas da Universidade Federal de Minas Gerais, cujo incentivo para continuar em frente foi fundamental para o meu ingresso no mestrado. A senhora para mim é um exemplo a ser seguido em razão do amor à docência e à pesquisa em prol da sociedade.

Aos membros da Banca Examinadora, Professor Dr. Renes de Resende Machado e a Auditora Fiscal Federal Agropecuário, Dra. Andréa Melo Garcia de Oliveira, pela disponibilidade em participar da comissão, pelas correções e valiosas sugestões a esta dissertação.

Ao João Batista, pela ajuda sem fim, pelo encorajamento e apoio nos momentos difíceis e por acreditar no meu potencial e no meu trabalho.

À Ana Paula, a Carla, ao Clóvis, a Fernandinha, a Lívia e ao Wilson, meus verdadeiros amigos desde a infância, com os quais pude contar também na pós-graduação, com o rotineiro empenho e prestatividade. Obrigado por toda ajuda disponível, sem a qual seria mais difícil a concretização deste trabalho.

Sou muito grato ao Fabrício, ao Guilherme, a Mayra, e a Sara, pessoas que conheci em Belo Horizonte e que nunca me negaram ajuda. Que Deus os abençoe grandemente!

À Josefa Abucáter Lima, ao Leonardo Francisco de Souza e a Mary Ane Gonçalves Lana, por todo apoio, carinho, confiança e amizade; por acreditarem no meu trabalho e contribuir com tantos esforços para a execução do mesmo. E aos demais colegas do

LRM do LANAGRO-MG (Ana Cláudia, Cristiane Gláucia, Cristiana Paiva, Diego, Flávio, Olívia, Rose, Sérgio e Thiago) por compartilharem momentos e experiências.

À Maria Helena Glicério Marcelina Diniz, pelo zelo com o qual administra a Unidade Instrumental (UI/CLEM/PL) do LANAGRO-MG, sempre com garra e determinação para driblar as dificuldades financeiras, oferecendo o melhor de si para o sucesso de todas as análises executadas na unidade sob sua responsabilidade. Obrigado pela confiança, companheirismo e incentivo durante a execução das minhas atividades.

À Theomar de Figueiredo e Silva, pela intermediação na parceria com a CPV, e ao Antônio Araújo Andrade Junior, pelo apoio com as legislações e prestatividade neste trabalho.

À Barbara Ágate Borges Cordeiro e ao Marcelo C. Pereira, que apesar da agenda tão apertada, disponibilizaram tempo e atenção para o conhecimento do projeto, disponibilizando as bulas referentes aos produtos antimicrobianos que estão no comércio, fato este que aumenta o valor desta pesquisa.

Aos Professores da Unifal-MG pela formação profissional como farmacêutico e parceria, em especial, a Ana Lúcia Leite Moraes, Luiz Carlos do Nascimento, Magali Benjamim de Araújo, Márcia Cristina Livonesi, Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá, Maria Teresa Pedrosa Silva Clerici, Rudy Bonfilio, Sandra Maria Oliveira Morais Veiga, Silvia Silveira Clareto e Stella Maris da Silveira Duarte pelas oportunidades concedidas ainda hoje. Agradeço também pelo carinho compartilhado, presença, votos de sucesso, ao longo desses anos, das técnicas (TAE) Damaris Tassotti Figueiredo Batista, Maria Doroteia de Araújo Rodrigues e Marlene Alves dos Santos.

“Sem mim nada podeis fazer”

Jesus Cristo - João 15:5

*“Sim, Deus é fiel para cumprir
Toda palavra dita a mim
Deus é fiel, Deus é fiel”*

Nani Azevedo

RESUMO

Dada a escassez de trabalhos e a importância das bulas para a promoção do uso racional de medicamentos veterinários, cuja inobservância de seus preceitos pode acarretar sérios impactos, como a presença de resíduos em alimentos de origem animal, o presente estudo objetivou, precipuamente, realizar a análise crítica das informações presentes nos textos das bulas de antimicrobianos registrados no Brasil, considerando a legislação vigente, e executar uma análise histórica do monitoramento de resíduos de antimicrobianos nos programas oficiais nacionais. Foram verificadas as bulas de 433 produtos destinados a aves, bovinos e suínos e disponibilizadas no Compêndio de Produtos Veterinários do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal em relação aos requisitos do Decreto nº 5.053 de 2004 e da Instrução Normativa nº 26 de 2009 do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. As frequências de conformidades foram comparadas pelo teste de qui-quadrado (χ^2) global, sendo os contrastes avaliados pela aproximação à normal ($\alpha = 0,05$). Na avaliação dos programas nacionais, foram explorados os relatórios do Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet) dos biênios 2002-2003, 2004-2005 e 2006-2007 e do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) referentes aos exercícios de 2002 a 2016, sendo considerados, ainda, documentos de referência internacionais que estipulam limites máximos de resíduos. Foram considerados críticos ($p < 0,05$) os requisitos VI (advertências, precauções, efeitos colaterais, contraindicações, interações medicamentosas e antídotos) e XI (nome, endereço e CNPJ do estabelecimento detentor do registro), com 100% de não conformidades (NC), além do Art. 20 (informações resumidas sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética do(s) seu(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s)) com 98,8% de NC e do requisito II (legenda USO VETERINÁRIO, escrita em destaque) com 97,9%. Em razão de sua importância no contexto dos resíduos, o resultado de 12,0% de NC para o requisito VIII (período de carência) restou igualmente preocupante. Não foram evidenciadas mudanças significativas no perfil de conformidade das bulas para maioria dos requisitos quando comparados os documentos informativos registrados antes e após a publicação da legislação vigente ($p > 0,05$). Embora tenha sido constatado progresso nos escopos de monitoramento de resíduos pelos programas nacionais, observou-se que nos últimos anos no PAMVet não foram pesquisados 14 analitos recomendados pelo *Codex*

Alimentarius e 53 regulamentados pela União Europeia. Por sua vez, no PNCRC, não foram cobertos quatro analitos do *Codex Alimentarius* e 24 da União Europeia. Além desses, verificou-se a presença de 16 analitos registrados no país para aves, bovinos e suínos e que ainda não são monitorados pelos programas nacionais. Este trabalho demonstrou que é de fundamental importância que os órgãos de fiscalização atuem no sentido de promover a adequação das bulas à legislação, bem como melhorias nos diplomas legais, com o intuito de promover o uso racional de medicamentos. Também é imprescindível que as informações disponibilizadas *online* reflitam a realidade dos produtos que se encontram no comércio. Ainda, percebeu-se a necessidade de adequação contínua dos escopos dos programas nacionais e do emprego de ferramentas analíticas de triagem que permitam a prospecção dos produtos veterinários utilizados nos animais produtores de alimentos no país.

Palavras-chave: Bulas de medicamentos. Legislação. Programas oficiais de controle. Resíduos de medicamentos veterinários. Segurança de alimentos.

ABSTRACT

The scarcity of works and the importance of the drug leaflets in the context of the rational use of veterinary drugs and the fact that failure to comply with its precepts can have serious impacts, such as the presence of residues in food of animal origin stimulated this research. This study aimed a critical analysis of the information present in the antimicrobial leaflets registered in Brazil, considering the current legislation and a historical analysis of the monitoring of antimicrobial residues by the official national programs. The drug leaflets of 433 products (intended for poultry, cattle and pigs) available in the Compendium of Veterinary Products of the National Union of the Animal Health Products Industry were checked in relation to the requirements of Decree n° 5,053 of 2004 and of Normative Instruction n° 26 of 2009 of the Ministry of Agriculture Livestock and Supply. The frequencies of conformities were compared by the global chi-square test (χ^2), being the contrasts evaluated by the approximation to the normal ($\alpha = 0.05$). In the evaluation of the national programs the 2002-2003, 2004-2005 and 2006-2007 reports of the PAMVet and the 2002 to 2016 reports of PNCRC Programs were considered, and also the international reference documents that establish maximum residue limits. The requirements VI (warnings, precautions, adverse effects, contraindications, drug interactions and antidotes) and XI (name, address and CNPJ of the registry holding) were considered critical ($p < 0.05$), with 100% of nonconformities (NC), in addition to Art. 20 (summary information on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of its active pharmaceutical ingredient (s)) with 98.8% of NC and requirement II (caption VETERINARY USE, written in highlight) with 97.9%. Due to its importance in the context of veterinary drug residues, the result of 12.0% of NC for requirement VIII (grace period) was also of concern. There were no significant differences in the compliance profile of the drug leaflets for most requirements when comparing the informative documents registered before and after the publication of the current legislation ($p > 0.05$). Although progress in the residue monitoring scopes has been noted by national programs, it has been noted that in the past few years in PAMVet, 14 analytes recommended by the Codex Alimentarius and 53 by the European Union have not been investigated. In turn, in the PNCRC, four analytes of the Codex Alimentarius and 24 of the European Union were not covered. In addition, the presence of 16 analytes registered in the country for poultry, cattle and pigs was verified which

were not monitored by national programs. This work demonstrated that is fundamental that the regulatory bodies act in the sense of promoting the adaptation of the drug leaflets to the legislation, as well as improvements in the legal requirements, with the purpose of promoting the rational use of medicines. It is also imperative that the information available online reflect the reality of the products that are in the market. Also, it was realized the need of continuous adaptation of the scopes of the national programs and of the use of screening analytical tools that allow the prospection of the veterinary products used in the food producing animals in the country.

Keywords: Drug leaflets. Legislation. Official control programs. Residues of veterinary drugs. Food safety.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Histograma de distribuição de frequência das bulas analisadas em função da espécie para as quais os medicamentos se destinavam.....74
- Figura 2.** Histogramas de distribuição de frequência das bulas analisadas em função do período de registro por espécie e total.....75
- Figura 3.** Histogramas de distribuição de frequência das bulas analisadas em função da Unidade Federativa do estabelecimento produtor por espécie e total.....78
- Figura 4.** Distribuição das bulas analisadas por estabelecimento fabricante ou comercializante por espécie e total.....84
- Figura 5.** Histograma de distribuição de frequência das bulas analisadas em função do percentual de não conformidades (NC).....111
- Figura 6.** Histograma de distribuição de frequência de bulas analisadas em função do percentual de não conformidades (NC), em período anterior e posterior à publicação da legislação vigente.....112
- Figura 7.** Frequências de analitos antimicrobianos programados e executados no monitoramento do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), por ano, por espécie e total, no período de 2002 a 2016.....116
- Figura 8.** Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados no Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), no período de 2002 a 2016, por matriz.....119
- Figura 9.** Frequências de analitos antimicrobianos programados e executados para a matriz leite nos monitoramentos do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), no período de 2002 a 2016, e do Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos biênios 2002/2003, 2004/2005 e 2006/2007.....120

Figura 10. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados no Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), no período de 2002 a 2016, por classe terapêutica.....122

Figura 11. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados no Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos biênios 2002/2003, 2004/2005 e 2006/2007, por classe terapêutica.....128

Figura 12. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados nos programas oficiais do Ministério da Agricultura, pecuária e Abastecimento (MAPA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos últimos anos vigentes, frente aos escopos regulamentados pelo *Codex Alimentarius* e União Europeia.....131

Figura 13. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados nos programas oficiais do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos últimos anos vigentes, frente aos escopos regulamentados pelo *Codex Alimentarius* e União Europeia, por classe terapêutica.....132

Figura 14. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados em leite nos programas oficiais do Ministério da Agricultura, pecuária e Abastecimento (MAPA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos últimos anos vigentes, frente aos escopos regulamentados no *Codex Alimentarius* e União Europeia.....139

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Requisitos regulamentados para bulas de medicamentos de uso humano e veterinário no Brasil.....	42
Tabela 2. Frequências de bulas por classe de antimicrobiano por espécie e total.....	80
Tabela 3. Frequências de bulas por associações de antimicrobianos por espécie e total.....	81
Tabela 4. Requisitos regulamentados para bulas de produtos de uso veterinário e respectivos percentuais de conformidades e não conformidades, considerando antimicrobianos destinados a diferentes espécies animais e total.....	86
Tabela 5. Frases relacionadas à utilização de Equipamentos de Proteção Individual presentes nas bulas analisadas e suas respectivas frequências.....	97
Tabela 6. Frases relacionadas às condutas em caso de exposição acidental aos antimicrobianos presentes nas bulas analisadas e suas respectivas frequências.....	98
Tabela 7. Frases relacionadas às características dos medicamentos presentes nas bulas analisadas e suas respectivas frequências.....	100
Tabela 8. Frases relacionadas às orientações para testes de sensibilidade presentes nas bulas analisadas e suas respectivas frequências.....	103
Tabela 9. Frases relacionadas às orientações para descarte de medicamentos presentes nas bulas analisadas e suas respectivas frequências.....	106
Tabela 10. Requisitos regulamentados para bulas de produtos de uso veterinário e respectivos percentuais de conformidades e não conformidades, considerando antimicrobianos destinados a diferentes espécies animais e total, em período anterior e posterior à publicação da legislação vigente.....	110

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C	Conformidades
CE	Comissão Europeia
CIENTEC	Fundação de Ciência e Tecnologia
CGAL	Coordenação Geral de Apoio Laboratorial
CGIE	Coordenação de Geral de Inteligência e Estratégia
CNPJ	Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica
COI	Comitê Olímpico Internacional
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
CONMETRO	Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
CPV	Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários
CPVS	Compêndio de Produtos Veterinários
DCB	Denominação Comum Brasileira
DFIP	Departamento de Fiscalização de Insumos e Produtos Agropecuários
DIPOA	Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
DOU	Diário Oficial da União
EPI	Equipamento de Proteção Individual
ES	Espírito Santo
FAEMG	Federação da Agricultura e Pecuária do Estado de Minas Gerais
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
HPLC-UV	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detector de Ultra Violeta
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IFAH	<i>International Federation for Animal Health</i>
IN	Instrução Normativa
INCQS	Instituto de Controle de Qualidade em Saúde
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia

ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LACEN	Laboratórios Centrais de Saúde Pública
LC-MS/MS	Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência Acoplada a Espectrometria de Massas
LMDR	Limite Mínimo de Desempenho Requerido
LMPR	Limite Mínimo de Performance Requerida
LMR	Limite Máximo de Resíduo
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MG	Minas Gerais
MPV	Manual de Produtos Veterinários
NC	Não Conformidades
NOTIVISA	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
NRC	<i>National Research Council</i>
OIE	Organização Internacional de Saúde Animal
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PABA	Ácido p-aminobenzóico
PAMVet	Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos
Ph	Potencial Hidrogeniônico
PNCRBC	Programa Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Carnes
PNCRC/Animal	Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal
PR	Paraná
RCT	Ractopamina
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RJ	Rio de Janeiro
RNA	Ácido Ribonucleico
RS	Rio Grande do Sul
SAC	Serviço de Atendimento ao Consumidor
SC	Santa Catarina
SDA	Secretaria de Defesa Agropecuária
SIF	Serviço de Inspeção Federal
SINDAN	Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal
SP	São Paulo

SPGV	Soluções Parenterais de Grande Volume
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
TOF-MS	Espectrometria de Massas de Tempo de Vôo
TRO	Terapia de Reidratação Oral
EU	União Europeia
UHT	Ultra High Temperature
VISAs	Vigilâncias Sanitárias Estaduais e/ou Municipais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVO GERAL.....	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3. REVISÃO DA LITERATURA	26
3.1 PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO	26
3.1.1 DEFINIÇÃO E REGULAÇÃO	26
3.1.2 MERCADO	26
3.1.3 ANTIMICROBIANOS.....	28
3.2 BULAS DE MEDICAMENTOS	38
3.2.1 DEFINIÇÃO E HISTÓRICO.....	38
3.2.2 REGULAÇÃO.....	39
3.2.3 IMPORTÂNCIA E DESAFIOS	50
3.3 PROGRAMAS DE MONITORAMENTO	53
3.3.1 PLANO NACIONAL DE CONTROLE DE RESÍDUOS E CONTAMINANTES – PNCRC	58
3.3.2 PROGRAMA NACIONAL DE ANÁLISE DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS EM ALIMENTOS EXPOSTOS AO CONSUMO - PAMVET.....	62
4. MATERIAL E MÉTODOS	66
4.1 ANÁLISE CRÍTICA DAS BULAS DE ANTIMICROBIANOS	66
4.1.1 MATERIAL	66
4.1.2 METODOLOGIA.....	67
4.1.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS	70
4.2 LEVANTAMENTO HISTÓRICO DOS PROGRAMAS NACIONAIS DE CONTROLE DE ANTIMICROBIANOS EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL.....	70
4.2.1 MATERIAIS	71
4.2.2 MÉTODOS	71
4.2.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS	72
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	74
5.1 ANÁLISE CRÍTICA DAS BULAS DE ANTIMICROBIANOS	74
5.1.1 CARACTERIZAÇÃO DAS BULAS DE ANTIMICROBIANOS.....	74
5.1.2 PERFIL DE CONFORMIDADE EM RELAÇÃO AOS REQUISITOS REGULAMENTARES.....	86
5.1.3 PERFIL DE CONFORMIDADE EM RELAÇÃO ÀS BULAS ANALISADAS	111
5.2 LEVANTAMENTO HISTÓRICO DOS PROGRAMAS NACIONAIS DE CONTROLE DE ANTIMICROBIANOS EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL.....	115
5.2.1 EVOLUÇÃO HISTÓRICA DO NÚMERO DE ANALITOS MONITORADOS NOS PROGRAMAS NACIONAIS.....	116
6. CONCLUSÕES	149
7. REFERÊNCIAS.....	151

1. INTRODUÇÃO

O Brasil ocupa lugar de liderança na cadeia produtiva em larga escala nos diversos ramos da pecuária. Mundialmente, o rebanho comercial de bovinos brasileiro é o terceiro maior (UNITED STATES OF AMERICA, 2018) e permite o desenvolvimento dos seguimentos produtivos de carne e de leite (DINIZ, SILVA e HADDAD, 2015). Neste cenário, o país perde posição apenas para os Estados Unidos e é detentor do segundo lugar no *ranking* mundial de produção de carne bovina (UNITED STATES OF AMERICA, 2018), destacando se também como o sexto país em produção de leite (UNITED STATES OF AMERICA, 2018). Em relação à carne suína, o Brasil está entre os quatro maiores produtores mundiais (UNITED STATES OF AMERICA, 2018). No que tange a carne de frango, o país alcançou a segunda colocação no índice de produtividade (UNITED STATES OF AMERICA, 2018). Estima-se que, até 2020, de acordo com dados compilados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), a produção nacional de carnes atingirá 44,5% do comércio internacional (BRASIL, 2017a).

Nos sistemas de criação do tipo intensivo, devido à alta densidade de animais em situações de confinamento e do maior estresse, há um favorecimento à queda da imunidade e ao surgimento e disseminação de infecções (BOTSOGLOU e FLETOURIS, 2004; TURNIPSEED e ANDERSEN, 2008). Dessa forma, torna-se crucial a utilização de produtos veterinários para o tratamento das doenças nos animais nestas condições, fato que proporciona o sucesso nos índices de produtividade por meio da diminuição das taxas de mortalidade (GOMEZ, 2011; IFAH, 2017). Além disso, tais produtos são administrados comumente na ração ou na água, para as finalidades profiláticas, metafiláticas e de aditivo zootécnico melhorador do desempenho (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014).

Resultados de Bogialli e Di Corcia (2009) mostraram que os antimicrobianos são amplamente empregados. Na década de 80, no mínimo, 60% dos animais destinados à produção de alimentos, em algum momento da sua vida, receberam tal grupo de medicamentos (BOGIALLI e DI CORCIA, 2009). Dados como este, incentivaram a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) a propor o seu uso prudente (OIE, 2013).

No âmbito nacional, Miniussi (1992) observou a inexistência de uma política suficiente ao controle da utilização de fármacos a longo prazo. Apesar dos avanços, ainda hoje a situação é preocupante, visto que não há rigor na venda dos antimicrobianos veterinários, não sendo necessária a retenção da prescrição (BRASIL, 2009a). Também podem ser considerados problemas a administração em animais de medicamentos para uso humano e o uso irregular de produtos veterinários em outras espécies, diferentemente daquela(s) com aprovação indicada na bula (GUARDABASSI, JENSEN e KRUSE, 2010), além do comércio de produtos falsificados ou adulterados (NEULS, 2014). Neste sentido, Arrais, Barreto e Coelho (2007) indicaram que o acesso a fármacos não está correlacionado obrigatoriamente a uma melhoria dos índices de saúde ou de qualidade de vida, pois a utilização indiscriminada poderá acarretar tratamentos ineficientes e inseguros.

Os dados publicados pelo Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal (SINDAN) mostraram a cada ano um mercado veterinário brasileiro em ascensão, que em 2016, atingiu um faturamento 5,0 bilhões de reais (SINDAN, 2017a). Tais índices inseriram o Brasil entre os cinco maiores mercados de produtos veterinários (CAPANEMA *et al.*, 2007). Vale ressaltar que os animais produtores de alimentos são responsáveis por 59% do faturamento, ou seja, a maioria do mercado internacional de saúde animal (IFAH, 2017). Além disso, por meio do Compêndio de Produtos Veterinários da mesma entidade (SINDAN, 2017b), verificou-se um número expressivo dos antimicrobianos gerais; antifúngicos e antiprotozoários, sendo 583 em um total de 3.011 produtos veterinários registrados. Destaca-se, ainda, a posição de relevância dos antimicrobianos no mercado nacional de produtos veterinários, ocupando o quarto lugar no movimento comercial, atrás apenas dos antiparasitários, suplementos e terapêuticos (SINDAN, 2017a). Apesar dos dados de venda, Hoff (2008) relatou que no Brasil é difícil estimar a utilização de medicamentos veterinários, visto que dados sobre quantidades comercializadas não se encontram disponíveis.

Considerando o valor dos medicamentos veterinários para promoção da saúde animal, bem como para o aumento de escala de produção (ACAR e MOULIN, 2006; MARAZUELA e BOGIALLI, 2009; TIMMERMAN *et al.*, 2006), é fundamental a sua utilização respeitando-se as Boas Práticas Veterinárias, de forma a garantir a segurança alimentar. Caso contrário, sem a assistência devida de um médico veterinário e diante do uso indiscriminado por parte dos usuários, tais fármacos podem

favorecer a presença de resíduos nos alimentos provenientes dos animais tratados, comprometendo a saúde pública (DINIZ, SILVA e HADDAD, 2015; HOFF *et al.*, 2015; KUKANICH *et al.*, 2005; QUESSADA *et al.*, 2010).

A presença de tais resíduos acima dos limites máximos permitidos pode desencadear a indução de micro-organismos resistentes e sua transferência a humanos (JIMÉNEZ *et al.*, 2011), reações alérgicas em indivíduos hipersensíveis (PETERS *et al.*, 2009), câncer (QIN *et al.*, 2017), problemas tecnológicos na produção de derivados fermentados (ORTELLI *et al.*, 2009), impacto ambiental (PRUDEN *et al.*, 2013) e perdas econômicas (SPISSO, NÓBREGA e MARQUES, 2009).

Dessa forma, para manter a qualidade dos produtos de origem animal, é importante que se identifique a presença de níveis residuais, seja do composto original ou dos seus metabólitos, garantindo que os mesmos sejam seguros ao consumo humano. Nesse contexto, no Brasil foi instituído o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) por meio da Portaria n° 51 de 1986 e adequado pela Portaria n° 527 de 1995. Seu objetivo é a potencialização da produtividade e dos produtos de origem animal, bem como permitir adequação de aspectos sanitários às regras do mercado internacional de alimentos para exportações (BRASIL, 1995). Tal Plano foi efetivamente implementado em 2000 e passou por ampliações de escopo, sendo que, em 2017, o subprograma de monitoramento previu análises de 71 antimicrobianos nas matrizes de carnes, leite, mel, aves, pescado e ovo, realizadas em amostras coletadas nos estabelecimentos sob o Serviço de Inspeção Federal (SIF) (BRASIL, 2017b).

Nessa temática, sob coordenação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi desenvolvido o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet), que apesar de ter o primeiro ano de atividade em 2002, foi instituído oficialmente em 2003 por meio da Resolução da Diretoria Colegiada n° 253 (BRASIL, 2003a). Seu objeto é verificar a eventual exposição do consumidor aos resíduos de medicamentos de uso veterinário por meio do consumo de alimentos de origem animal comercializados no país. Relatórios desse Programa foram publicados referentes aos biênios 2002/2003, 2004/2005 e 2006/2007 e, apesar de prever outras matrizes, verificou-se a análise de amostras de leite bovino (ANVISA, 2005, 2006, 2009).

Com base no exposto acima, torna-se necessário que o número de analitos e matrizes cobertos pelos programas de monitoramento sejam readequadas na mesma proporção que as vendas dos medicamentos veterinários. Apesar dos esforços, ainda há falhas no controle na esfera nacional, visto que o abate clandestino da mesma forma que a informalidade na produção e consumo de alimentos de origem animal têm sido reportados (OLIVAL e SPEXOTO, 2004; SPISSO, NÓBREGA e MARQUES, 2009).

Nesse sentido, vislumbra-se o papel desempenhado pela bula que acompanha o produto veterinário e aquelas fornecidas por meio eletrônico, sendo fundamental que as mesmas apresentem qualidade e estejam de acordo com os referenciais legais vigentes (BRASIL, 2004a; BRASIL, 2009a). Sabe-se que as informações de uso informadas-instruídas pelo fabricante, principalmente sobre o período de carência, dosagem e a espécie alvo com as indicações de uso, via de administração e duração do tratamento (RATH, MARTÍNEZ-MEJIA e SCHRÖDER, 2015), são de extrema relevância para usuários, como uma forma evitar resíduos nos alimentos.

Por outro lado, Camapum *et al.* (2014) apontaram para o fato do texto apresentado pela maioria das bulas de produtos veterinários ser problemático em diversos quesitos. Isto ocasiona a presença de erros que comprometem a utilização dos medicamentos (PADOVANI, SPINILLO e MIRANDA, 2008; SPINILLO, PAVADONI e LANZONI, 2009), dentre os quais podemos citar a linguagem técnico-científica complexa, inacessível aos usuários de menor instrução (SILVA *et al.*, 2006). Além disso, Gonçalves *et al.* (2002) destacaram a importância das informações dispostas pelos fabricantes de forma objetiva e atualizada conforme a legislação vigente e as referências científicas.

Considerando a importância na pecuária moderna da utilização dos fármacos com atividade antimicrobiana e suas consequências, o presente estudo descritivo visou à avaliação crítica dos textos das bulas desses medicamentos veterinários comercializados no Brasil a partir das exigências legais previstas, bem como a análise da evolução histórica dos programas nacionais de monitoramento de resíduos em alimentos.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar a análise crítica das informações presentes nos textos das bulas de antimicrobianos registrados no Brasil, destinados a aves, bovinos e suínos, considerando as legislações vigentes.

Realizar uma avaliação histórica do monitoramento de resíduos de antimicrobianos nos programas oficiais nacionais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento das bulas de medicamentos antimicrobianos de uso veterinário para animais de produção (aves, bovinos e suínos), disponibilizadas na edição eletrônica do Compêndio de Produtos Veterinários (CPVS), publicado pelo Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN).
- Realizar um levantamento na legislação vigente em relação aos requisitos obrigatórios para bulas de antimicrobianos de uso veterinário.
- Caracterizar as bulas quanto às espécies animais a que se destinam os medicamentos, anos de registro, Unidades da Federação do estabelecimento produtor ou comercializador e classes terapêuticas do antimicrobiano.
- Analisar criticamente as bulas em relação aos requisitos regulamentares da legislação vigente.
- Realizar uma análise do histórico dos programas nacionais de monitoramento de resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal em termos de número de analitos por ano, considerando-se as diferentes matrizes e classes terapêuticas.

- Comparar o escopo dos programas nacionais de monitoramento de resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal com aqueles descritos no *Codex Alimentarius* e União Europeia.
- Propor analitos a serem monitorados no âmbito dos programas nacionais, em função daqueles previstos em regulamentações internacionais e também dos identificados nas bulas analisadas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

3.1.1 Definição e regulação

De acordo com o Decreto nº 5.053 de 2004 do MAPA, produto de uso veterinário é definido como “toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada destinada a prevenir, diagnosticar, curar ou tratar doenças dos animais, independentemente da forma de administração” (BRASIL, 2004a).

A direção de todas as atividades regulatórias e fiscalizadoras referentes aos produtos veterinários, como o registro e licenciamento, a fabricação, a comercialização, o monitoramento e o uso, no Brasil, compete ao MAPA, por meio da Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV), inserida na Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA) do Departamento de Fiscalização de Insumos e Produtos Agropecuários (DFIP) (BRASIL, 2007a).

3.1.2 Mercado

Na definição de produto de uso veterinário estão incluídos os antissépticos, os desinfetantes e os medicamentos veterinários (BRASIL, 2004a). Na atual conjuntura mercadológica sobre saúde animal, contempla-se um amplo portfólio de formulações, contendo diversos grupos terapêuticos, tais quais antimicrobianos, antiparasitários, anticoccidianos, antiinflamatórios, antifúngicos, tranquilizantes, entre outros (DASENAKI *et al.*, 2015; STOLKER e BRINKMAN, 2005). Dentre os produtos que possuem esta finalidade, destacam-se os antimicrobianos empregados na pecuária com o intuito de preservar os rebanhos saudáveis. Avalia-se que estes medicamentos representam mais de 70% de todos os produtos utilizados na terapêutica veterinária (THIELE-BRUHN, 2003).

Internacionalmente, 59% do faturamento de saúde animal é atribuído aos animais produtores de alimentos (IFAH, 2017) em razão do aumento no número de infecções e propagação de doenças, decorrentes, principalmente, dos sistemas modernos de criação em massa, nos quais há nos confinamentos, elevada densidade populacional, fato que propicia o stresse e a queda da imunidade (BOTSOGLOU e FLETOURIS, 2004; COSTA e NETTO, 2012; TURNIPSEED e ANDERSEN, 2008).

O uso de antimicrobianos (BITTENCOURT *et al.*, 2012; GRANELLI e BRANZELL, 2007), agregado ao melhoramento genético e à incorporação de inovações tecnológicas de produção (LIMA, 2016; SANGUINET *et al.*, 2013) são fatores associados ao aumento da produtividade de alimentos de origem animal (PERUCHI, 2015). Tal aumento na produção levou a pecuária brasileira a ocupar uma posição preponderante na economia, ao liderar o comércio internacional, posicionando-se no segundo lugar mundial de produção de carne bovina, no sexto em produção de leite e atuando como uma das quatro maiores potências produtoras de carne suína. No que diz respeito à carne de frango, o país atingiu a segunda colocação (UNITED STATES OF AMERICA, 2018). Sendo assim, até 2020, espera-se que produção nacional de carne bovina atinja 44,5% do mercado mundial, enquanto a de frango representará 48,1% e a carne suína 14,2%. Estes números indicam que o Brasil seguirá liderando o *ranking* mundial de exportação (BRASIL, 2017a).

Acompanhando os números citados anteriormente, o Brasil está entre os cinco maiores mercados de produtos de uso veterinário (CAPANEMA *et al.*, 2007). De acordo com o SINDAN, atualmente existem 3.011 produtos veterinários registrados no Compêndio de Produtos Veterinários (CPVS), dos quais, 583 são representados por antimicrobianos gerais, antifúngicos e antiprotozoários (SINDAN, 2017b). Além disso, os antimicrobianos ocupam posição de destaque no mercado nacional de produtos veterinários, sendo responsáveis pelo quarto lugar da demanda (14%), atrás apenas dos antiparasitários (31%), suplementos (21%) e terapêuticos (15%). No ano de 2016, houve um faturamento total de 5,0 bilhões de reais no mercado de produtos veterinários, ressaltando os medicamentos para bovinos, aves e suínos, que equivaleram a 55%, 14% e 11%, respectivamente, do faturamento total do setor (SINDAN, 2017a).

3.1.3 Antimicrobianos

Principais classes

A definição de antimicrobianos, também denominados como agentes antibacterianos ou anti-infecciosos, repousa na ideia de uma substância química utilizada contra micro-organismos. Essas substâncias podem, de acordo com a sua natureza, ser denominadas antibióticos ou quimioterápicos, sendo que os primeiros são de fontes naturais e semi-sintéticas e derivam do metabolismo de fungos e bactérias, enquanto os segundos são sintetizados quimicamente. Embora apenas cinco classes (penicilinas, tetraciclina, macrólídeos, aminoglicosídeos e anfenicóis) componham o grupo de antibióticos, modernamente, são abrangidas também drogas sintéticas (sulfonamidas, quinolonas, nitrofuranos, nitroimidazoles) e substâncias naturais de alto peso molecular (antibióticos de poliéter), tal classificação tende a cair em desuso tornando-se um sinônimo de drogas antibacterianas (GENTILI, PERRET e MARCHESE, 2005; MARAZUELA e BORGIALLI, 2009; SPINOSA, GÓRNIAK e BERNARDI, 2011; SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014).

Esses compostos agem de modo específico ou inespecífico, ou seja, os inespecíficos atuam sobre micro-organismos patogênicos ou não (antissépticos e desinfetantes), já os específicos operam nos micro-organismos responsáveis pelas doenças infecciosas em animais (quimioterápicos e antibióticos). Os efeitos podem ser bacteriostáticos ao inibirem o crescimento e desenvolvimento de micro-organismos ou bactericidas quando destroem as formas vegetativas desses, causando a morte (SPINOSA, GÓRNIAK e BERNARDI, 2011).

Desde 1950, em medicina veterinária, o uso de antimicrobianos (BLASCO, TORRES e PICÓ, 2007) na produção animal é bastante difundido, com destaque para o combate às infecções bacterianas (CARRETERO, BASCO e PICÓ, 2008; PETERS *et al.*, 2009), pelo emprego de diversas classes como aminoglicosídeos, anfenicóis, beta-lactâmicos, quinolonas, macrólídeos, sulfonamidas e tetraciclina (CHIAOCHAN *et al.*, 2010; ORTELLI *et al.*, 2009; TURNIPSEED *et al.*, 2014).

Tanto em medicina humana quanto na veterinária, as sulfonamidas foram os primeiros agentes (QIN *et al.*, 2017) utilizados para fins preventivos e curativos. Esses

antimicrobianos que são um análogo estrutural do ácido p-aminobenzóico (PABA), possuem amplo espectro de atuação afetando bactérias Gram-negativas, Gram-positivas, toxoplasma, protozoários e fungos, por meio da competição com o PABA que é um composto primordial na produção de ácido fólico, necessário à síntese de ácidos nucleicos bacterianos. Em doses terapêuticas, são bacteriostáticos, enquanto em altas doses, são bactericidas e detêm a vantagem de não modificar a flora de ruminantes, fato que as tornam especificamente importantes em medicina veterinária. Como exemplo, tem-se a sulfacetamida, a sulfadiazina, a sulfadimetoxina e o ftalilsulfatiazol (BARAN *et al.*, 2011; BOGIALLI *et al.*, 2003; SPINOSA, GÓRNIK e BERNARDI, 2011).

As quinolonas e fluoroquinolonas são compostos bactericidas e possuem em comum o anel 4-quinolona, sendo que as primeiras (como ácido nalidíxico, flumequina e ácido oxonílico) estão caindo em desuso por apresentarem um espectro de ação restrito, enquanto as segundas (enrofloxacina, norfloxacina e ciprofloxacina), devido às alterações estruturais, possuem amplo espectro de ação contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, Chlamydia e Mycoplasma. Seu mecanismo de ação consiste na propriedade de inibidor da enzima topoisomerase bacteriana do tipo II (girase de DNA), dessa maneira, não ocorre o enrolamento da hélice de DNA no momento da replicação e há comprometimento da mesma durante a divisão celular bacteriana. Apesar de uso frequente em medicina veterinária, por exemplo, contra infecções do trato urinário, gastroenterite bacteriana, prostatites e meningoencefalites bacterianas, esses antimicrobianos são contraindicados para animais em crescimento e gestantes, uma vez que podem causar consequências nas cartilagens articulares além de potencial teratogenicidade (SPINOSA, GÓRNIK e BERNARDI, 2011; TORTORA, FUNKE e CASE, 2012).

Os antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos correspondem a cerca de um terço da produção mundial de antibióticos (SHAO *et al.*, 2016) e agem durante a fase de crescimento logarítmico da bactéria, inibindo a enzima transpeptidase, que atua na última etapa da formação da parede celular. Dessa forma, são considerados bactericidas, pois interrompem a formação da parede celular, que é responsável por dar rigidez, apoiar, proteger e manter o formato da bactéria, tais substâncias provocam a morte da mesma. Como exemplos de antimicrobianos dessa classe, citam-se as penicilinas (como a penicilina G e V, ampicilina, amoxicilina, oxacilina, cloxacilina,

dicloxacilina e a nafcilina), utilizadas nos animais de produção, sobretudo no segmento avícola, e as cefalosporinas (cefalexina, cefapirina, cefazolina, cefalônio, cefoperazona, ceftiofur e cefquinoma), representantes registradas para o tratamento da mastite. Além disso, cefalexina e cefapirina são utilizadas também contra doenças respiratórias em bovinos (DI CORCIA e NAZZARI, 2002; EUROPEAN COMMISSION, 2010; HORNISH e KOTARSKI, 2002; SPINOSA, GÓRNIAK e BERNARDI, 2011). Tanto as penicilinas quanto as cefalosporinas possuem em sua estrutura um anel beta-lactâmico, que naquelas é constituído por um anel de tiazolidina de cinco membros, enquanto nestas por um de seis membros (DASENAKI, BLETSOU e THOMAIDIS, 2015). A integridade estrutural desse anel é fundamental para a manutenção da atividade farmacológica dos compostos da referida classe (BOGIALLI e DI CORCIA, 2009).

Os aminoglicosídeos quimicamente são constituídos por um núcleo de hexose ligado a aminoaçúcares por meio de ligações glicosídicas e, por isso, também são denominados aminociclitolis. Estes antimicrobianos agem inibindo a síntese proteica, uma vez que ligam-se à porção 30S dos ribossomas bacterianos, causando a inserção de aminoácidos incorretos na cadeia polipeptídica em formação nos ribossomos devido um erro na leitura do código genético. Desta forma, acarretam a formação de uma proteína defeituosa, que provoca a morte celular. Esses antibióticos são bactericidas, possuindo um espectro relativamente restrito o que não se aplica aos mais modernos, que atuam principalmente contra micro-organismos Gram-negativos. Pode-se citar, como exemplos dessa classe, fármacos como estreptomicina, diidroestreptomicina, neomicina, amicacina e gentamicina (SHAKIL *et al.*, 2008; SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014). Seu uso em medicina veterinária abrange o tratamento da mastite em vacas em lactação e a leptospirose em bovinos e suínos (TURNIPSEED *et al.*, 2009).

As tetraciclinas são denominadas em razão da sua estrutura química pela presença de quatro anéis conjulgados parcialmente e o grupo funcional carboxiamido (ÖNAL, 2011; SPINOSA, GÓRNIAK e BERNARDI, 2011; YU *et al.*, 2011). Tais compostos são antimicrobianos bacteriostáticos de amplo espectro de ação, utilizados contra bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e também sobre alguns protozoários, micoplasma, clamídias e riquetsias, fato que os tornam difundidos em medicina veterinária, além de ter melhor custo-benefício (DASENAKI e THOMAIDIS, 2010; ÖNAL, 2011; SAMANIDOU, NIKOLAIDOU e PAPADOYANNIS, 2007; SCZESNY, NAU e

HAMSCHER, 2003; SPINOSA, GÓRNIAC e BERNARDI, 2011). Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da síntese proteica, por se ligarem a subunidade 30S dos ribossomos dos micro-organismos e, dessa maneira, impedirem a ligação do RNA transportador ao ribossomo. Antimicrobianos dessa classe como a tetraciclina, clortetraciclina e oxitetraciclina, possuem a capacidade de ligação ao cálcio com formação de quelatos insolúveis, além de atravessarem a barreira placentária. Por isso, sua administração pode acarretar problemas cardiovasculares, deposição em ossos e nos dentes, não sendo recomendada a sua prescrição para animais jovens, durante o crescimento e na gestação (REZENDE *et al.*, 2012; SPINOSA, GÓRNIAC e BERNARDI, 2011).

Os anfenicóis, representados pelo cloranfenicol e seus análogos (tianfenicol e florfenicol), possuem amplo espectro de ação apresentando atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, abrangendo *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Pasteurella spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* e *Bordetella bronchiseptica* (ANDREE *et al.*, 2010; PARK *et al.*, 2006) que de acordo com Thompson *et al.* (2017), são responsáveis por produzir doenças respiratórias e entéricas que afetam o gado. Além disso, são eficazes contra micoplasma, espiroquetas e riquetsias. Também são considerados antimicrobianos bacteriostáticos, pois ligam-se a porção 50S ribossomal dos micro-organismos suscetíveis, acarretando a inibição da síntese proteica. Em mamíferos, nas células da medula óssea, esses fármacos agem inibindo a síntese proteica mitocondrial (SPINOSA, GÓRNIAC e BERNARDI, 2011).

Os compostos macrolídeos são moléculas que possuem uma lactona macrocíclica central onde podem-se ligar uma ou várias moléculas de açúcares (GENTILI, PERRET e MARCHESE, 2005). Tendo como base o número de átomos de carbono dessa lactona central, a classe é dividida em três grupos: 14 átomos (por exemplo: eritromicina e a roxitromicina), 15 átomos (azitromicina) e 16 átomos (espiramicina, josamicina e leucomicina). Tais fármacos agem nos micro-organismos pela inibição da síntese proteica através da ligação junto à porção 50S dos ribossomos, inibindo a enzima peptidiltransferase e também a translocação do RNAt (SPINOSA, PALERMONETO e GÓRNIAC, 2011). Consistem em antimicrobianos bacteriostáticos com atividade contra micro-organismos Gram-negativos, Gram-positivos, micoplasma e compreendem uma classe alternativa para aqueles resistentes ou hipersensíveis a penicilina.

Possuem utilização veterinária no tratamento de infecções entéricas de bovinos, suínos e aves e doenças respiratórias (BOGIALLI *et al.*, 2009; BOGIALLI e DI CORCIA, 2009).

Finalidades de uso

De forma diferente daquela estabelecida na medicina humana, na saúde animal, substâncias antimicrobianas possuem quatro propósitos de emprego (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014), quais sejam, terapêutico, profilático (BOUSOVA, SENYUVA e MITTENDORF, 2013; CEPURNIEKS *et al.*, 2015; DASENAKI e THOMAIDIS, 2010; SCHWARZ e CHASLUS-DANCLA, 2001), aditivo zootécnico melhorador de desempenho (GBYLIK-SIKORSKA *et al.*, 2015; LAXMINARAYAN *et al.*, 2013; STOLKER e BRINKMAN, 2005) e metafilático (SCHWARZ e CHASLUS-DANCLA, 2001; SCHWARZ, KEHRENBURG e WALSH, 2001).

Pode-se entender como uso terapêutico aquele por meio do qual determinado antimicrobiano é administrado tanto individualmente - em suínos ou bovinos por meio da via parental ou oral, quanto coletivamente - em populações doentes precipuamente na avicultura e suinocultura, com o intuito de tratar infecções existentes (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014; STOLKER e BRINKMAN, 2005). Nessa última hipótese, o tratamento pode ser realizado pela água disponível para bebida dos animais (SCHWARZ, KEHRENBURG e WALSH, 2001; SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014).

Como medida profilática, os antimicrobianos garantem a proteção contra possíveis infecções ocasionadas pela presença de micro-organismos patogênicos seja em um ou grandes grupos de animais (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014; STOLKER e BRINKMAN, 2005). Sendo assim, o objetivo desses tratamentos preventivos é a diminuição da frequência de processos infecciosos clínicos e, conseqüentemente, a necessidade de mais intervenções terapêuticas para seu devido controle (SCHWARZ, KEHRENBURG e WALSH, 2001). Vários são os exemplos dessa vertente, dentre eles, as medidas assépticas aplicadas no animal submetido à cirurgia, para protegê-lo dos agentes infecciosos; a profilaxia de vacas durante o período seco, no qual a possibilidade de mastite é maior; além dos demais episódios que favorecem a suscetibilidade às infecções como a vacinação, o transporte, a mistura de rebanhos

e o desmame de suínos (SCHWARZ, KEHRENBORG e WALSH, 2001; SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014).

Os antimicrobianos também possuem a aplicação como aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho, isto é, o seu uso pode diminuir a mortalidade, fomentar o crescimento e a conversão alimentar para expandir a produtividade (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014; STOLKER e BRINKMAN, 2005). Entretanto, atualmente, tal aplicação é motivo de questionamento, já que o uso prolongado e em pequenas concentrações - doses entre 5% e 10% daquelas indicadas na finalidade terapêutica - propiciaria o desenvolvimento de resistência bacteriana (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014). Por isso, desde 2006, a União Europeia proíbe o uso de antibióticos e anticoccidianos como aditivos zootécnicos (EUROPEAN COMMISSION, 2005), fato que os reservam à prevenção e ao tratamento de doenças, possibilitando maior segurança humana e animal (BOSCHER *et al.*, 2010). Além disso, MARSHALL e LEVY (2011) relataram que a proibição do uso de antibióticos para fins não-terapêuticos possibilitou a sua preservação, evitando a perda de sua eficácia, uma vez que poucas moléculas novas com estas propriedades estão sendo desenvolvidas.

Por último, o uso metafílico dos antimicrobianos ocorre na hipótese de, em um mesmo rebanho/lote, uma parcela dos animais apresentar sinais clínicos de exposição a um agente infeccioso, a outra estar sadia e houver a administração precoce e rápida do antimicrobiano a todos os animais, ou seja, para alguns a finalidade será o tratamento da doença e para outros haverá a sua prevenção, impossibilitando a propagação deste agente para toda a população (COMPANYÓ *et al.*, 2009; McEWEN e FEDORKA-CRAY, 2002; SCHWARZ, KEHRENBORG e WALSH, 2001; SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014). Em geral, as doses e a duração do tratamento são idênticas àquelas estabelecidas na finalidade terapêutica (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014), embora existam divergências em relação ao tempo de tratamento (McEWEN e FEDORKA-CRAY, 2002; SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014). Para que a administração seja efetivada, neste caso, surge a necessidade de identificação do patógeno bacteriano por meio de teste de sensibilidade o que propiciará a escolha de um antimicrobiano adequado, disponibilizado ao rebanho, geralmente por meio da água ou da ração (SCHWARZ, KEHRENBORG e WALSH, 2001).

Resíduos

A partir do regime de criação intensiva (COSTA e NETTO, 2012), o uso de antimicrobianos na produção animal, além de permitido, se mostrou benéfico (BOUSOVA, SENYUVA e MITTENDORF, 2013; MIGUEL, ORLANDO e SIMIONATO, 2013). No entanto, o desrespeito às Boas Práticas Veterinárias, além do uso de substâncias proibidas, principalmente naquilo que tange às instruções de uso constantes nas bulas, sobretudo o período de carência do medicamento (tempo requerido para a eliminação da substância farmacologicamente ativa a níveis regulamentados após a última utilização), poderão ocasionar, a partir dos animais tratados, a presença de resíduos nos alimentos provenientes destes, acima dos limites máximos permitidos (BERENDSEN *et al.*, 2013; BOSCHER *et al.*, 2010; DASENAKI, MICHALI e THOMAIDIS, 2016; NASR, SHALAN e BELAL, 2014; RATH, MARTÍNEZ-MEJIA e SCHRÖDER, 2015). Desta forma, os resíduos podem ser provenientes de uma ampla gama de substâncias (PASCHOAL *et al.*, 2008) e podem ser definidos como a “fração de uma substância química, bem como seus metabólitos, produtos de conversão ou reação e impurezas que permanecem no alimento proveniente de produtos agrícolas e/ou animais tratados com estas substâncias” (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS/WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). De Brabander *et al.* (2009) destacaram, ainda, que tais substâncias se encontram em concentrações vestigiais, na faixa de $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ e podendo até em ng.Kg^{-1} .

Nesse aspecto, os produtos farmacêuticos, englobando os antimicrobianos, são caracterizados como poluentes emergentes, ou seja, passaram a prevalecer de forma substancial nos debates sobre a segurança dos alimentos na última década, influenciando a gestão da segurança dos alimentos (DOYLE e ERICKSON, 2006). Assim, diante do risco de exposição humana aos mesmos por meio da cadeia alimentar por diferentes fontes, variadas são as preocupações devido à série de consequências indesejáveis possíveis à saúde humana (BUCHBERGER, 2011; DASENAKI *et al.*, 2015; FUSSELL *et al.*, 2014; KANTIANI *et al.*, 2010; ZHAO, ZULKOSKI e MASTOVSKA, 2017).

Dentre as graves consequências na saúde pública que podem derivar da presença de resíduos de antimicrobianos em alimentos de origem animal (KAKLAMANOS, VINCENT e VON HOLST, 2013), tem-se a possível indução e transferência de

bactérias resistentes aos antimicrobianos empregados na medicina humana por meio da cadeia alimentar, o que envolve não somente a eficácia dos mesmos como compromete também o tratamento contra micro-organismos infecciosos (BORRÀS *et al.*, 2011; CEPURNIEKS *et al.*, 2015; JIMÉNEZ *et al.*, 2011). Apesar de controversa (NETO, 2016), essa correlação é atribuída, principalmente, à finalidade de uso desse grupo de fármacos como aditivo alimentar, pois, nesta vertente, aplica-se uma dose menor por períodos longos distintamente daquela indicada terapeuticamente (COMPANYÓ *et al.*, 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Além disso, a resistência também pode influenciar a efetividade de antimicrobianos indicados no tratamento de animais (LAXMINARAYAN *et al.*, 2013), comprometendo o tratamento de doenças severas, estendendo os efeitos nocivos ao bem-estar e impactando na produtividade e na economia (FREITAS, BARBOSA e RAMOS, 2014).

O uso de antimicrobianos pode provocar reações alérgicas quando houver predisposição para hipersensibilidade, as quais serão induzidas após exposição aos resíduos desses compostos (ANDREU, BLASCO e PICÓ, 2007; BOUSOVA, SENYUVA e MITTENDORF, 2013; JIMÉNEZ *et al.*, 2011; PETERS *et al.*, 2009). Nesse aspecto, estima-se que aproximadamente de 0,7% a 10% dos indivíduos possam desencadear reações alérgicas às penicilinas, as quais podem se manifestar clinicamente por meio de uma leve urticária, eritema, erupções cutâneas e até mesmo anafilaxia, potencialmente fatal. Além disso, na literatura é relatada a existência de reação cruzada entre penicilinas e cefalosporinas (KEMPER, 2008; WOODWARD, 2004). O quadro torna-se mais preocupante ao considerar-se que, para a ocorrência dessas reações, que são imprevisíveis, não há uma relação com a dosagem dos alérgenos, isto é, quantidades residuais dos medicamentos nos alimentos podem desencadear todo o processo (LEDERER, 1991).

Além das hipóteses de comprometimento da eficácia dos antimicrobianos e de reações alérgicas, a exposição prolongada aos resíduos pode levar a efeitos carcinogênicos (KOESUKWIWAT, JAYANTA e LEEPIPATPIBOON, 2007; LE BIZER, PINEL e ANTIGNAC, 2009), a exemplo das sulfonamidas (QIN *et al.*, 2017). Nessa toada, resíduos podem provocar também efeitos teratogênicos (ROBERT *et al.*, 2013) e alterações hematológicas em humanos, como ocorre com o cloranfenicol (BRITO e LANGE, 2005).

O impacto negativo dos resíduos de medicamentos veterinários em alimentos também atinge as indústrias do setor. Sabe-se que eles representam hoje os elementos inibitórios do processo fermentativo mais encontrados no leite, comprometendo a qualidade dos seus derivados (KAUFMANN *et al.*, 2014; ORTELLI *et al.*, 2009) ao inibir as culturas lácteas sensíveis empregadas na produção de queijos, iogurtes, manteigas, por exemplo. Ademais, na manteiga e no creme, a presença de resíduos provoca o desenvolvimento de mau odor (BRITO e LANGE, 2005). Dessa forma, além das perdas econômicas, persiste o risco à saúde do consumidor, pois a pasteurização não é capaz de inativar tais compostos do leite (BRITO e LANGE, 2005; MOATS, 1999).

Outra repercussão na indústria foi versada por Kjeldgaard *et al.* (2012) que, ao analisarem culturas *starter* em salsichas fermentadas a partir de carne com resíduos dos antibióticos oxitetraciclina, penicilina e eritromicina, em concentrações próximas aos níveis permitidos, nos Estados Unidos e na União Europeia, detectaram sensibilidade das mesmas a estes resíduos, o que provocou falhas no processo fermentativo, indicativo de que tais produtos poderiam propagar infecções em razão de bactérias patogênicas viáveis e favoráveis a multiplicação.

Não se pode deixar de considerar também o impacto dos resíduos no ambiente, tanto na sua forma original como de seus metabólitos, excretados pelos animais produtores de alimentos (HALLING-SØRENSEN *et al.*, 2002; SARMAH, MEYER e BOXALL, 2006). Sabe-se que a parcela eliminada depende da substância utilizada, dose, espécie animal, idade e duração de tratamento (KEMPER, 2008; KIM *et al.*, 2011), embora reconhecidamente esteja entre 70% a 90% da quantidade administrada de antimicrobianos (KUMAR *et al.*, 2005a; PHILLIPS *et al.*, 2004). Esses índices chamam atenção pelo risco ambiental, pois as excreções dos animais podem afetar o meio ambiente, atingindo as pastagens ou por meio da utilização de esterco no solo como fertilizante orgânico (BLACKWELL, KAY e BOXALL, 2009; CHIESA *et al.*, 2017; KUMAR *et al.*, 2005b). Possivelmente, a liberação de proporções significativas desses resíduos (MARTÍNEZ, 2008), ocasionada pelo emprego disseminado de antimicrobianos na medicina veterinária (CASTANON, 2007; VAN DER FELS-KLERX *et al.*, 2011), escoados ou lixiviados no solo (DOLLIVER e GUPTA, 2008), atua negativamente nos ecossistemas naturais, afetando organismos aquáticos e terrestres e influenciando, também, a resistência nos mesmos (ANDREU *et al.*, 2009; CHEE-SANFORD *et al.*, 2009; DOLLIVER, KUMAR e GUPTA, 2007; MARTÍNEZ, 2008;

PRUDEN *et al.*, 2013; SCHMITT *et al.*, 2006). Diante disso, Pereira *et al.* (2012) apontaram a necessidade da implementação de programas de monitoramento destes resíduos também no ambiente.

Para além de todas as consequências citadas até então, a presença de tais resíduos pode comprometer a exportação de produtos em razão da violação de acordo com as exigências de qualidade necessárias ao comércio internacional de produtos pecuários, desencadeando embargos comerciais (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014; RATH, MARTÍNEZ-MEJIA e SCHRÖDER, 2015).

Em virtude dos efeitos prejudiciais decorrentes dos resíduos de medicamentos veterinários, surge como medida importante, a necessidade de controle e monitoramento dessas substâncias nos alimentos de origem animal, com o intuito de assegurar a segurança de alimentos a partir da prevenção à exposição dos consumidores, proporcionando a sua proteção (ABDALLAH *et al.*, 2014; BERENDSEN *et al.*, 2013; BOSCHER *et al.*, 2010; FREITAS, BARBOSA e RAMOS, 2014; REIG e FIDEL TOLDRA, 2008; ZHAO, ZULKOSKI e MASTOVSKA, 2017).

Surge, então, a necessidade de adoção de medidas alternativas para atenuar a utilização de antimicrobianos. Dentre elas, cita-se a inserção de Boas Práticas Veterinárias, isto é, uma metodologia pautada na prevenção da infecção microbiana por meio de vacinação e da melhoria da biossegurança - uso de desinfetantes e repelentes de insetos, bem como o aprimoramento da higiene para coibir o contato dos agentes patogênicos com o animal alvo, a melhoria da infraestrutura e do bem-estar animal e a constatação prévia da enfermidade e o respectivo isolamento dos animais infectados (RODRÍGUEZ *et al.*, 2010; WIERUP, 2000). Outra medida cabível seria o emprego de produtos probióticos, prebióticos e simbióticos para a microbiota intestinal por meio da administração de bactérias de uma flora boa, o que ocasionaria um decréscimo da colonização intestinal por micro-organismos patogênicos (RODRÍGUEZ *et al.*, 2010), situação que, embora possua bons efeitos, ainda não é viável a animais produzidos em grande escala (NETO, 2014). Por fim, medidas como a venda dessas substâncias sob a retenção de receita e a administração em conformidade com as especificações indicadas proporcionariam maior eficácia das mesmas (RODRÍGUEZ *et al.*, 2010).

3.2 BULAS DE MEDICAMENTOS

3.2.1 Definição e histórico

Diferentemente do significado atual empregado na área da saúde para o termo bula, qual seja, documento legal impresso elaborado pelas indústrias, que engloba adequadas informações técnico-científicas como formulação, dosagem e contraindicações, capazes de orientar para o uso racional de medicamentos (BRASIL, 2009b; GONÇALVES *et al.*, 2002), em sua origem, a expressão referia-se às marcas em documentos oficiais oriundas de anéis com formato arredondado. Por isso, a alcunha do latim *bull*, cuja tradução é bola (SILVA, 2009). Desde o século XV, esta designação foi atribuída aos documentos distribuídos em nome do Papa por meio de cartas e escritos solenes (GRANDE, 2017). Após esse período, tornou-se uma identificação de autenticidade de fármacos afixada ao frasco por um cordão (SILVA, 2009). Posteriormente, adquiriu o sentido utilizado nos dias de hoje.

Portanto, modernamente, a bula é parte integrante da embalagem de um medicamento e assume um caráter de fonte de informações, sob a forma escrita, relevantes e precisas acerca do acesso aos prescritores como também aos dispensadores e usuários (DICKINSON e RAYNOR, 2003; CÉRDA *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2000, 2006). Isso porque as bulas contribuem para o uso correto, além de instruir sobre possíveis riscos associados ao tratamento medicamentoso (CALDEIRA, NEVES e PERINI, 2008; GONÇALVES *et al.*, 2002; GUSTAFSSON *et al.*, 2005), bem como acerca do acondicionamento e da maneira correta de descartar um fármaco (SPINILLO, PADOVANI e LANZONI, 2010), distintamente do observado outrora, quando as bulas eram consideradas instrumentos de *marketing*, sem o devido controle dos órgãos regulatórios (ALMEIDA, 2010). Com isso, facilitavam a automedicação e potencializavam as vendas das indústrias, pois privilegiavam as propriedades, indicações ou efeitos terapêuticos em detrimento dos efeitos colaterais ou às contraindicações (BARROS, 1983).

Acompanhando essa evolução e considerando a incorporação de novas tecnologias, a internet também configurou um importante meio de acesso à informação, inclusive por meio de dispositivos móveis (BARROS, 2004; SANTOS e GOMES, 2014). Nessa

toada, iniciativas que permitiram novas formas de acesso às bulas de medicamentos, por meio de fontes de informações eletrônicas públicas foram implementadas no Brasil, constituindo, assim, uma efetiva ferramenta para consulta e obtenção rápida, flexível e gratuita de informações acerca dos medicamentos, tanto para profissionais de saúde quanto para a população (ANVISA, 2017; CALDEIRA, NEVES e PERINI, 2008; LYRA JUNIOR *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2006). Tal ferramenta, aliada às informações físicas que acompanham os produtos, contribui para o uso racional de medicamentos (VOLPATO, MARTINS e MIALHE, 2009).

Dessa forma, no Brasil, bulas de produtos veterinários foram disponibilizadas no Compêndio de Produtos Veterinários (CPVS) do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal (SINDAN), entidade que representa as indústrias dessa área, fundada em 1966 (SINDAN, 2017c). Essa disponibilização *online* pode ser considerada como um expressivo instrumento de propagação das informações acerca dos fármacos, potencializando seu alcance (CALDEIRA, NEVES e PERINI, 2008). Em julho de 2017, o CPVS contou com a participação de 112 empresas que produziam diversos grupos de produtos veterinários, incluindo antimicrobianos gerais, antifúngicos, antiprotozoários, anti-inflamatórios, anestésicos, sedativos, entre outros e que representavam um total de 2.979 produtos (SINDAN, 2017b).

Portanto, essa base de dados disponibiliza uma relação atualizada das bulas que acompanham os medicamentos no mercado brasileiro, constituindo a última versão dos arquivos fornecidos pelas indústrias (CALDEIRA, NEVES e PERINI, 2008). A sua consolidação, poderia, certamente, extirpar ou minimizar o intervalo entre o instante no qual o órgão competente atualiza o texto de uma bula e a efetivação dessa modificação aos usuários de medicamentos (MELO, 2008).

3.2.2 Regulação

Considerando o impacto que as informações acerca dos fármacos possuem no seu modo de utilização e a essencialidade do acompanhamento e do controle para solidificação de uma política nacional de medicamentos (VIDOTTI *et al.*, 2000), a partir de 2004, as bulas de medicamentos veterinários passaram a seguir as determinações do Decreto nº 5.053 do MAPA, que instituiu, dentre outros conteúdos, as diretrizes para

formulação destas (BRASIL, 2004a). Em 2009, Instrução Normativa nº 26 deste mesmo órgão, em seu Artigo 20, acresceu o requisito obrigatório referente à informação sobre farmacodinâmica e farmacocinética (BRASIL, 2009a).

Além disso, há uma relação de consumo ao considerar o medicamento como um produto e por isso, deve cumprir todas as informações inerentes ao seu uso correto. Sendo assim, há um dever genérico, para além das especificações técnicas de comercialização trazidas pelos regulamentos supracitados, estabelecido pelo Código de Defesa do Consumidor no seu Artigo 6º, Inciso III, qual seja, o direito básico do consumidor de acesso “à informação adequada e clara sobre os diferentes produtos e serviços, com especificação correta de quantidade, características, composição, qualidade, bem como sobre os riscos que apresentem” (BRASIL, 1990).

Alguns autores relataram a correlação entre o crescimento das exigências legais em relação aos textos das bulas e a própria evolução dos meios de qualidade das indústrias de medicamentos, com o objetivo de estabelecer a segurança e eficácia dos mesmos (CALDEIRA, NEVES e PERINI, 2008). Por outro lado, Volpato, Martins e Mialhe (2009) destacaram a existência de itens necessários ao sucesso na comunicação com os respectivos interlocutores que são, ainda, omissos nos documentos normativos. Pode-se citar a ausência da obrigatoriedade de informações relativas ao risco para produtos veterinários nas legislações vigentes, assim como de frases de advertência em negrito e/ou com letras em caixa alta, além da falta das especificações de formatação, situações estas que, para bulas de medicamentos de uso humano, já são discriminadas na Resolução da Diretoria Colegiada nº 47 de 2009 (BRASIL, 2009b), conforme a **Tabela 1**.

Pode-se destacar, ainda, que nessa resolução há dois formatos de bulas, ou seja, uma com informações técnicas destinadas ao profissional de saúde e outra para o paciente/usuário, com o intuito de facilitar a compreensão/entendimento das informações por meio de uma linguagem e conteúdo apropriados a cada público (BRASIL, 2009b; CINTRA, 2012). Outra diferença refere-se às normas específicas para bulas em formato especial, destinadas ao portador de deficiência visual, podendo ser ofertada, por exemplo, em Braille ou com fonte ampliada, propiciando o acesso à informação desta parcela da população. Além disso, no seu Capítulo II, que trata da forma e conteúdo das bulas, existem seções destinadas às categorias regulatórias de medicamentos, quais sejam, medicamentos biológicos, específicos, dinamizados,

fitoterápicos, genéricos e similares. Dessa forma, para que haja o cumprimento do seu propósito no uso racional de medicamentos, é de grande importância que o texto das bulas tenha como diretriz uma legislação que abarque requisitos suficientes, como a disponibilidade de informações atualizadas pela literatura científica.

Tabela 1. Requisitos regulamentados para bulas de medicamentos de uso humano e veterinário no Brasil

Medicamentos de Uso Humano - Informações aos Profissionais de Saúde Resolução da Diretoria Colegiada nº 47 de 2009	Medicamentos de Uso Veterinário - Decreto nº 5.053 de 2004 e Instrução Normativa nº 26 de 2009
<p>Identificação do medicamento: Citar o nome comercial do medicamento; Citar a denominação genérica do(s) princípio(s) ativo(s), utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB); Para os medicamentos genéricos, incluir a frase "Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999".</p>	<p>Nome completo do produto (marca mais complemento).</p>
<p>Apresentações: Citar apresentações comercializadas, informando: a forma farmacêutica; a concentração do(s) princípio(s) ativo(s), por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso; a quantidade total de peso, volume líquido ou unidades farmacotécnicas, conforme o caso; a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável; Citar via de administração, usando caixa alta e negrito; Incluir a frase, em caixa alta e em negrito, "USO ADULTO", "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE___" ou "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE ____", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro o uso do medicamento. No caso de medicamentos sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro, incluir a frase "USO ADULTO e PEDIÁTRICO".</p>	<p>Legenda USO VETERINÁRIO, escrita em destaque na face principal.</p>
<p>Composição: Para o(s) princípio(s) ativo(s), descrever a composição qualitativa, conforme DCB, e quantitativa e indicar equivalência sal-base, quando aplicável; Para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB; Para formas farmacêuticas líquidas, quando o solvente for alcoólico, mencionar a graduação alcoólica do produto final; Para medicamentos com forma farmacêutica líquida e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/mL) e massa por gota (mg/gotas); Para os medicamentos para Terapia de Reidratação Oral (TRO), informar a quantidade dos princípios ativos em unidades de massa ou massa/volume, e na forma de mEq/L; Para os medicamentos injetáveis classificados como soluções parenterais de grande volume (SPGV), informar a composição qualitativa e quantitativa, percentual, conteúdo eletrolítico em mEq/L ou mmol/L e osmolaridade.</p>	<p>Descrição dos ingredientes ativos e respectivos quantitativos e, no caso de produto biológico, a sua composição.</p>

**Medicamentos de Uso Humano - Informações aos Profissionais de Saúde
Resolução da Diretoria Colegiada n° 47 de 2009**

**Medicamentos de Uso Veterinário -
Decreto n° 5.053 de 2004 e Instrução
Normativa n° 26 de 2009**

Indicações: Descrever as indicações de uso do medicamento devidamente registradas na Anvisa informando o objetivo terapêutico, ou seja, se é destinado para o tratamento, diagnóstico, auxiliar no diagnóstico ou profilaxia. Exemplos: Este medicamento é destinado ao tratamento de... Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia de ...

Resultados de eficácia: Apresentar o resultado de eficácia do grupo tratado com o medicamento em questão e o grupo controle, incluindo diferenças que permitam uma maior visualização da relevância do tratamento e citando as referências bibliográficas; Para os medicamentos genéricos e similares, apresentar os resultados de eficácia do seu respectivo medicamento de referência, mencionando apenas o(s) nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s).

Características farmacológicas: Descrever o medicamento com as suas propriedades farmacológicas, tanto as farmacodinâmicas quanto as farmacocinéticas, fundamentadas técnico-cientificamente; Informar o tempo médio estimado para início da ação terapêutica do medicamento, quando aplicável.

Contra-indicações: Descrever as contra-indicações para o uso do medicamento; No caso de contra-indicação de uso do medicamento para populações especiais, incluir as seguintes frases, em negrito: “Este medicamento é contra-indicado para uso por _.” (informando a população especial). “Este medicamento é contra-indicado para menores de _.” (citando a idade em meses ou anos); No caso de contra-indicação de uso do medicamento por homens ou mulheres, incluir um das seguintes frases, em negrito: “Este medicamento é contra-indicado para uso por homens.” ou “Este medicamento é contra-indicado para uso por mulheres.”; No caso de contra-indicação do uso do medicamento por mulheres grávidas, indicar e descrever a categoria de risco na gravidez, de acordo com período gestacional, e incluir, em negrito, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica; No caso de contra-indicação para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.

Indicações detalhadas, quando couber, dos agentes etiológicos e das espécies animais susceptíveis, da finalidade e do uso.

Doses, por espécie animal, forma de aplicação, duração do tratamento e instruções de uso.

Para antimicrobianos de uso veterinário, constar informações resumidas sobre a farmacodinâmica e farmacocinética do(s) seu(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s).

Advertências, precauções, efeitos colaterais, contra-indicações, interações medicamentosas e antídotos.

**Medicamentos de Uso Humano - Informações aos Profissionais de Saúde
Resolução da Diretoria Colegiada n° 47 de 2009**

**Medicamentos de Uso Veterinário -
Decreto n° 5.053 de 2004 e Instrução
Normativa n° 26 de 2009**

Advertências e precauções: Descrever as advertências e precauções para o uso adequado do medicamento. Incluir, quando aplicável, informações sobre: - cuidados e advertências para populações especiais; - alterações de condições fisiológicas, incluindo aquelas que possam afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas; - sensibilidade cruzada; e - teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução, quando houver, e outros cuidados necessários. No caso de medicamentos destinados ao tratamento de doenças infecto-contagiosas, inserir orientações sobre as medidas de higiene recomendadas em cada caso. Nos casos de advertências e precauções para uso do medicamento por mulheres grávidas, indicar e descrever a categoria de risco na gravidez, de acordo com período gestacional, e incluir, em negrito, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica. No caso de advertências e precauções para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica. Para medicamentos que podem causar doping, conforme especificação do Comitê Olímpico Internacional - COI, incluir a seguinte frase, em negrito: “Este medicamento pode causar doping.” Para medicamentos dinamizados, incluir, em negrito, as frases de advertências e precauções relativas aos insumos inertes, conforme o caso: “Este medicamento contém ÁLCOOL.”; “Este medicamento contém LACTOSE.”; “Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.”

Interações medicamentosas: Descrever as interações medicamentosas, por potencial de significância clínica, esclarecendo quanto às conseqüências e prejuízos para o paciente ou para o tratamento, agrupando os casos similares e dispondo informações, quando aplicável, sobre: - as interações medicamento-medimento, inclusive com medicamentos fitoterápicos; Caso a interação seja relacionada a uma classe terapêutica, exemplificar com os princípios ativos mais importantes: as interações medicamento-planta medicinal; as interações medicamento-substância química, com destaque para o álcool e nicotina; as interações medicamento-exame laboratorial e não laboratorial; as interações medicamentos-doenças, caso não estejam dispostas juntamente com contraindicações, advertências e precauções; e as interações medicamento-alimento.

Período de carência (quando existir).

Declaração de venda sob receita veterinária (quando for o caso).

Medicamentos de Uso Humano - Informações aos Profissionais de Saúde
Resolução da Diretoria Colegiada n° 47 de 2009

Medicamentos de Uso Veterinário -
Decreto n° 5.053 de 2004 e Instrução
Normativa n° 26 de 2009

Cuidados de armazenamento do medicamento: Descrever os cuidados específicos para o armazenamento do medicamento e informar o prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação, aprovado no registro, citando o número de meses; Incluir as seguintes frases, em negrito: “Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”; “Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”. Descrever os cuidados específicos de conservação para medicamentos que uma vez abertos ou preparados para o uso sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original, incluindo uma das seguintes frases, em negrito: "Após aberto, válido por ____ " (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudos de estabilidade do medicamento); "Após preparo, manter ____ por ____" (indicando o cuidado de conservação e o tempo de validade após preparo, conforme estudos de estabilidade do medicamento). Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do medicamento, inclusive após a reconstituição e/ou diluição. Incluir as seguintes frases, em negrito: “Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”; Incluir a seguinte expressão em negrito: “Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças”.

Condições de armazenamento
(temperatura, quando for o caso).

**Medicamentos de Uso Humano - Informações aos Profissionais de Saúde
Resolução da Diretoria Colegiada n° 47 de 2009**

**Medicamentos de Uso Veterinário -
Decreto n° 5.053 de 2004 e Instrução
Normativa n° 26 de 2009**

Posologia e modo de usar: Descrever as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do medicamento; Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável; Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral ou injetável, incluir: o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração; - o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s); o volume final do medicamento preparado; concentração do medicamento preparado. Para soluções de uso parenteral, incluir informações sobre incompatibilidade esclarecendo as consequências e possíveis prejuízos para o tratamento. Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações: dose para forma farmacêutica e concentração, expresso, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo; a dose inicial e de manutenção, quando aplicável; intervalos de administração (em minutos ou horas); duração de tratamento; vias de administração; orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas; orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro; orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais. Para os medicamentos com apresentação líquida para uso sistêmico, expressar a dose do medicamento em unidade de medida, em massa ou Unidade Internacional (UI) do princípio ativo, por quilograma (kg) corpóreo ou superfície corporal. Para as formas farmacêuticas de liberação modificada expressar a dose liberada por unidade de tempo e tempo total de liberação do princípio ativo. Descrever o limite máximo diário de administração do medicamento expresso em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente. Conforme característica da forma farmacêutica, incluir a seguinte frase, em negrito: “Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.” (para comprimidos revestidos, cápsulas e comprimidos de liberação modificada e outras que couber) “Este medicamento não deve ser cortado.” (para adesivos e outras que couber).

Nome do órgão registrante, número
e data do registro.

**Medicamentos de Uso Humano - Informações aos Profissionais de Saúde
Resolução da Diretoria Colegiada n° 47 de 2009**

**Medicamentos de Uso Veterinário -
Decreto n° 5.053 de 2004 e Instrução
Normativa n° 26 de 2009**

Reações adversas: Citar as reações adversas, ordenando-as e agrupando-as por frequência, das mais comuns para as muitas raras, explicitando os sinais e sintomas relacionados a cada uma. Informar sobre a gravidade e severidade, quando aplicável. Incluir, quando possível, os seguintes textos informativos e explicativos sobre a incidência de ocorrência das reações adversas baseando os parâmetros disponíveis na própria legislação, antes de citá-las: “Reação muito comum (> 1/10): _____ .”; “Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): _____ .”; “Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): _____ .” “Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000): _____ .” “Reação muito rara (≤ 1/10.000): _____.” Inserir a seguinte frase: “Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www._____](http://www.notivisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.” (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA). Para medicamento novo, durante os cinco primeiros anos de comercialização ou quando já houver passado o prazo dos cinco primeiros anos para molécula nova, isolada ou em associação, substituir a frase anterior por aquelas especificadas na legislação.

Nome, endereço e CNPJ do estabelecimento detentor do registro, ou do representante do importador, ou do distribuidor exclusivo, e do fabricante, mesmo quando terceirizado.

**Medicamentos de Uso Humano - Informações aos Profissionais de Saúde
Resolução da Diretoria Colegiada n° 47 de 2009**

Diretrizes legais: Informar a sigla “MS” mais o número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (D.O.U.), sendo necessários os 9 (nove) dígitos iniciais; Informar o nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia do responsável técnico da empresa titular do registro; Informar o nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil. Informar o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro; Inserir a expressão “Indústria Brasileira”, quando aplicável; Informar o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), de responsabilidade da empresa titular do registro; Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Fabricado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro; Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase “Fabricado por” e inserindo a frase “Importado por:” antes dos dados da empresa titular do registro; Informar o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase “Embalado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” ou “Importando por:”, conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro; Informar o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase “Embalado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” ou “Importando por:”, conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro; Informar, se descrito na embalagem do medicamento, o nome e endereço da empresa responsável pela comercialização do medicamento, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Comercializado por” e incluindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro. Incluir as seguintes frases, quando for o caso: “Uso restrito a hospitais” (para os medicamentos de uso restrito a hospitais); “Venda sob prescrição médica”

**Medicamentos de Uso Veterinário -
Decreto n° 5.053 de 2004 e Instrução
Normativa n° 26 de 2009**

PARTIDA, ou abreviadamente PART., seguida da citação do número da partida de fabricação do produto, apresentando caracteres numéricos ou alfanuméricos, cuja codificação será definida pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento;

FABRICAÇÃO, ou abreviadamente FABR., seguida da citação da data da fabricação do produto, apresentando mês e ano, sendo o mês identificado pelas suas três primeiras letras, em maiúsculas, e o ano em algarismos arábicos, por extenso, ou apenas com os dois últimos dígitos;

VENCIMENTO, ou abreviadamente VENC., seguido da citação da data do vencimento do produto, apresentado na forma do inciso XIV deste Artigo;

e legenda: “PRODUTO IMPORTADO”, em destaque, quando se

**Medicamentos de Uso Humano - Informações aos Profissionais de Saúde
Resolução da Diretoria Colegiada n° 47 de 2009**

**Medicamentos de Uso Veterinário -
Decreto n° 5.053 de 2004 e Instrução
Normativa n° 26 de 2009**

(para os medicamentos de venda sob prescrição médica); "Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica" (para os medicamentos vendidos sem exigência de prescrição médica); "Uso sob prescrição médica." (para embalagens com destinação institucional); "Venda proibida ao comércio." (para os medicamentos com destinação institucional). Incluir as frases de restrições de venda, uso e dispensação previstas na norma específica para produtos controlados. Incluir, exceto nos textos de bula a serem submetidos eletronicamente à Anvisa, uma das seguintes frases, conforme o caso, em negrito: "Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)" (informando a data de publicação da bula no Bulário Eletrônico) "Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)". (informando a data de publicação da respectiva Bula Padrão no Bulário Eletrônico com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada) Incluir símbolo da reciclagem de papel.

tratar de produto importado.

Cantalejo e Lorda (2003) enumeraram algumas recomendações que podem contribuir para melhorar a legibilidade do conteúdo das bulas a serem utilizadas pelos redatores das mesmas. Em relação à escrita, pode-se citar a organização do texto em seções, o uso de voz ativa em substituição a voz passiva, a construção de frases objetivas com poucas palavras (no máximo dez), preferencialmente a não utilização de orações subordinadas, o uso de exemplos práticos como forma de elucidar termos técnicos e a adoção do modelo de perguntas para que o leitor seja atraído pelo texto.

3.2.3 Importância e desafios

De acordo com Boundouki, Humphris e Field (2004), estipula-se que menos de um quarto das instruções fornecidas verbalmente durante uma consulta são recordadas pelos usuários. Neste sentido, é importante ressaltar que a informação escrita de qualidade é tão importante quanto a verbal, isso porque na utilização do fármaco podem ocorrer dúvidas ou esquecimento das instruções repassadas, sendo necessário recorrer às informações escritas para que não ocorram erros e o tratamento seja efetivo. Essa pouca internalização pelo usuário pode ser atribuída a diversos fatores, dentre os quais pode-se citar a ansiedade e o maior interesse no diagnóstico e na patologia em relação às informações do medicamento no decorrer de uma consulta (DIDONET, 2007; KITCHING, 1990; MORRIS, 1978).

Para além dos casos em que há consulta, existe ainda a aquisição de medicamentos sem a receita médica. Nessa hipótese, a bula assume papel imprescindível no fornecimento de orientações acerca do uso de medicamentos, dentre as quais, as instruções de uso (SPINILLO e WAARDE, 2011), os efeitos colaterais e as contraindicações. Sobretudo nesses casos, a informação com qualidade é primordial, visto que a literatura científica relata que no Brasil é comum a venda de medicamentos veterinários, incluindo os antimicrobianos, sob orientação de balconistas (LEITE *et al.*, 2006; QUESSADA *et al.*, 2010). Esse dado é alarmante, uma vez que não há garantia de assertividade das informações fornecidas aos usuários pelos atendentes já que um grande número destes não possui habilitação para tal função (DRESCH, AMADOR e HEINECK, 2016).

Atualmente, com o incremento do acesso a informação, o usuário passou a assumir uma postura mais ativa e consciente, uma vez que não está restrito ao conteúdo obtido durante uma consulta (PAYNE, 2002). Os conhecimentos adquiridos por meio das bulas proporcionam uma maior emancipação do usuário e a alteração de sua relação meramente passiva com o prescritor (ARRAIS, BARRETO e COELHO, 2007). No entanto, Pinto (2013) reporta que a disponibilidade de informações em saúde, incluindo aquelas via internet, da mesma maneira que instrue os usuários, inspira cuidado diante do seu conteúdo especializado e da ausência de controle acerca da veracidade e pertinência desses dados, já que ainda é necessária a consolidação de meios que garantam a qualidade e segurança dessas informações.

Apesar de ser um documento obrigatório, analisado a partir das normas legais e aprovado no processo de concessão do registro de um medicamento veterinário ao MAPA (BRASIL, 1996), Camapum *et al.* (2014) comprovaram que, ainda assim, as bulas apresentam uma série de inconformidades em relação aos requisitos normativos, dentre as quais podemos citar a ausência ou incompletude de informações técnico-científicas, as quais comprometem seu valor. Tal fato é preocupante, pois de acordo com Vidotti *et al.* (2000), a informação confiável é condição necessária para a elaboração dos meios que permitem uma prescrição e utilização racional. Ademais, há uma vinculação entre os dados aprovados no registro e aqueles divulgados posteriormente junto aos medicamentos, o que impede (ou deveria impedir) eventuais divergências (CALDEIRA, NEVES e PERINI, 2008).

No entanto, mesmo com o grande valor assumido pelas bulas, observa-se que, culturalmente, são vistas como um material cansativo, longo, altamente técnico, deficiente de informações claras e acessíveis, com o tamanho da letra que muitas vezes dificulta a leitura e compreensão por parte de um leigo, sobretudo aqueles com baixo letramento, desestimulando a sua consulta e comprometendo o seu real propósito com o usuário (CAVACO e SANTOS, 2012; CHENCHI, 2013; PINTO e SILVEIRA, 2014; SPINILLO, PADOVANI e LANZONI, 2010). De acordo com Silva *et al.* (2006), essa situação pode ser fruto da ausência de zelo da indústria no processo de construção da bula. Isto afasta o usuário deste instrumento informativo e o leva a buscar fontes informais de instrução, incluindo amigos, internet, dentre outros (WOLF *et al.*, 2006). Considerando que essas questões acabam por propiciar mau entendimento das informações, há o risco de falhas na manipulação, preparação e/ou

dosagem do medicamento (SPINILLO, PADOVANI e LANZONI, 2010). Tal fato pode comprometer a saúde animal pela possibilidade da ocorrência de reações adversas e intoxicações (QUESSADA *et al.*, 2010) e, indiretamente, a segurança alimentar em virtude da presença de resíduos nos produtos provenientes dos animais de produção tratados (PERUCHI, 2015).

Deste modo, Lewis e Newton (2006) relataram a necessidade de uma maior preocupação a ser dispendida com a elaboração de bulas, as quais deveriam mais direcionadas aos usuários. Esta situação poderia ser contornada se no Brasil, para o licenciamento de medicamentos, fosse exigido das indústrias, assim como nos países da União Europeia, a realização dos testes de leitura das bulas. Os referidos testes consistem, principalmente, na avaliação do entendimento dos termos presentes nos guias informativos pelos usuários (MAAT e LENTZ, 2010; SPINILLO e WAARDE, 2011). Todavia, Spinillo e Waarde (2011) apontaram que, para ser de fato efetiva a comunicação, é necessário aliar testes de usabilidade da bula com os de leitura.

Devido à dificuldade e resistência dos leigos em acessar o conteúdo da bula, a prescrição médica ganha relevância como forma substancial de informação para utilizar um medicamento (CHENCHI, 2013), assim como o prévio conhecimento do usuário em razão de experiências anteriores com o fármaco prescrito, meios estes que, a princípio, atendem as necessidades dos usuários (CHENCHI, 2013). Por outro lado, Payne (2002) relatou que a informação médica é muitas vezes inexata, questionável e aleatória. Esta constatação é preocupante diante do dado que, em território nacional, aproximadamente 50% dos medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos de forma errônea e, na mesma proporção, não são utilizados de forma correta (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Sendo assim, haja vista a ampla utilização de medicamentos veterinários (MARTINS *et al.*, 2016) e considerando que as bulas devem acompanhar todas as embalagens, (SILVA *et al.*, 2006) estas assumem especial importância, pois constituem o principal material informativo disponibilizado aos usuários (SILVA *et al.*, 2000). Considera-se, então, de grande valor que as bulas sejam de qualidade, isto é, para cumprirem o seu propósito, deverão estar de acordo com o estipulado nas legislações vigentes, caso contrário, poderão acarretar uso incorreto de medicamentos pelos usuários,

comprometendo os resultados esperados do tratamento (BURAPADAJA *et al.*, 2004; SPINILLO e WAARDE, 2011).

Na medicina veterinária, no Brasil, é pouco conhecida a realidade das bulas no que diz respeito à qualidade do seu conteúdo. Não foram encontrados dados que demonstrassem a sua adequação em relação à Instrução Normativa nº 26 de 2009 (BRASIL, 2009a). Foi localizado somente um trabalho (CAMAPUM *et al.*, 2014) que avaliou o atendimento das informações de medicamentos veterinários aos critérios estabelecidos no Decreto nº 5.053 de 2004 (BRASIL, 2004a). Mesmo trabalhos relacionados à análise crítica de bulas não vinculada a requisitos regulamentados são restritos (NETTO *et al.*, 2005).

Nesse sentido, como forma de identificar os problemas relacionados à qualidade informativa das bulas, destaca-se a necessidade da realização contínua de estudos, incluindo tanto o cumprimento dos requisitos legais, quanto a efetividade na tarefa de uso, como forma de promoção das ações corretivas pelo órgão regulatório e da correção das deficiências, para que haja o cumprimento da sua finalidade precípua (SPINILLO, PADOVANI e LANZONI, 2010).

3.3 PROGRAMAS DE MONITORAMENTO

Após a Segunda Guerra Mundial, o objetivo da cadeia de produção de alimentos de origem animal era o combate à fome, nesse sentido todos os componentes dessa cadeia eram voltados para a potencialização da produção. Embora, recentemente, tal intuito ainda esteja presente, houve uma ressignificação do processo produtivo, isto é, uma mudança de comportamento dos consumidores (importadores de produtos ou aqueles que os obtêm para inserção no mercado nacional) que acresceu novas exigências para além do aumento do volume produtivo, quais sejam, segurança dos alimentos, questão ambiental no que diz respeito à preservação, tipos de fármacos e insumos utilizados nos sistemas de produção animal (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014).

Desta forma, observou-se que o expressivo crescimento global da demanda e do comércio de alimentos provocou uma maior responsabilização governamental devido a sua produção em grande escala (MAURICIO e LINS, 2012) e o seu respectivo controle regulatório, assim como a vigilância de resíduos (BLACKWEL *et al.*, 2005; MEETING OF THE JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES, 2006). Nesse cenário, tem predominado na sociedade contemporânea, a preocupação acerca da inocuidade dos produtos comercializados (PASCHOAL *et al.*, 2008). Como o Estado possui função primordial na promoção da saúde, bem-estar, bens e serviços e, diante do potencial pecuário brasileiro como importante fornecedor de *commodities*, com destaque para carne (MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009; UNITED STATES OF AMERICA, 2018), surge não só a responsabilidade como também a prioridade de garantia da segurança e qualidade dos alimentos de origem animal tanto à sua população quanto aos parceiros comerciais, ressaltando assim o caráter contínuo deste desafio (BRASIL, 1999; FREITAS, BARBOSA e RAMOS, 2014; ROBERT *et al.*, 2013; SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014). Para consecução desse dever estatal, é imprescindível a implementação da política “do campo à mesa do consumidor” (*from farm to fork*, em inglês) que busca o controle prioritário e contínuo de todas as nuances da cadeia produtiva agrapecuária (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014).

Caso contrário, barreiras restritivas podem ser estabelecidas pelos mercados internacionais (HOFF *et al.*, 2015; MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009), como por exemplo, a União Europeia que, em 2006, cancelou as importações de mel do Brasil pela falta de estabelecimentos que realizassem o controle de qualidade do produto e a inexistência de métodos analíticos para resíduos, incluindo os antimicrobianos (REIS, 2006), ou seja, a inexistência de monitoramento dessa matriz nos programas nacionais poderiam expor os consumidores aos riscos relacionados à presença de tais resíduos (ARSAND *et al.*, 2016). Já o episódio ocorrido no ano de 2013, envolvendo a carne suína proveniente de dez empresas brasileiras, motivou restrições comerciais por parte dos países importadores como: Rússia, Belarus e Cazaquistão, uma vez que o Brasil não produziu tal alimento conforme a legislação russa e, nesse país, a ractopamina tem uso proibido em animais de produção (EFE, 2013). Incidentes como estes despertaram maior atenção dos consumidores, sobretudo no decorrer da última década, no que diz respeito a qualidade dos alimentos oriundos dos animais de produção (MALIK, BLASCO e PICÓ, 2010; SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014) e

ocasionaram o enrijecimento e aumento das legislações concernentes à promoção da segurança dos alimentos (DORNE *et al.*, 2009; PASCHOAL *et al.*, 2008).

Neste sentido, insere-se o tema segurança de alimentos (*food safety*, em inglês) cuja acepção relaciona-se à inocuidade destes, tendo em vista que não devem consistir de meios de exposição a riscos que podem comprometer à saúde, quais sejam, agentes químicos, físicos ou biológicos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2006). Assim, a presença de resíduos de fármacos de uso veterinário constitui-se um perigo químico (SPISSO, NÓBREGA e MARQUES, 2009), podendo caracterizar um problema de saúde pública, além de acarretar medidas restritivas ou embargos comerciais internacionais como os episódios citados anteriormente, provocando a perda da competitividade quando os limites máximos de resíduos (LMRs) para os produtos de origem animal não forem respeitados (HOFF *et al.*, 2015; MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009), ou quando houver a presença de substâncias proibidas, sendo estas, modalidades de violações.

Esses limites de referência para medicamentos veterinários são as maiores concentrações de resíduos em um alimento de origem animal (expressas em mg.kg^{-1} , $\mu\text{g.kg}^{-1}$, mg.L^{-1} ou $\mu\text{g.L}^{-1}$), provenientes da utilização de produtos de uso veterinário, que são legalmente aceitas ou que se constatare como toleráveis (UNITED STATES, 2006), sendo estabelecidas pelo Ministério da Saúde no Brasil. Para aqueles limites não recomendados em âmbito nacional, relativos às substâncias farmacologicamente ativas em variadas matrizes, deve-se buscar a referência em valores encontrados no Mercado Comum do Sul (Mercosul), no *Codex Alimentarius*, nas diretivas da União Europeia além daqueles disponibilizados pela *Food and Drug Administration* (FDA/USA) (BRASIL, 1999; GOWIK, 2009). Além disso, para aquelas substâncias de uso proibido, quando não for determinado um valor, para harmonizar o desempenho analítico dos métodos é definido um limite mínimo de desempenho requerido (LMDR) ou limite mínimo de *performance* requerida (LMPR), que diferentemente dos demais valores, não possui nenhuma relação com a concentração alcançada por meio de dados toxicológicos, mas sim com a quantidade mínima para a detecção e confirmação de um analito na amostra (EUROPEAN COMMISSION, 2002; FREITAS, BARBOSA e RAMOS, 2014).

Dessa forma, considerando a ampla gama de fármacos veterinários presentes no mercado (KAUFMANN *et al.*, 2011) e o seu elevado emprego nos animais de produção,

principalmente de antimicrobianos, desde 1950 (BOSCHER *et al.*, 2010; MARAZUELA e BOGIALLI, 2009), torna-se crucial a elevação contínua do quantitativo de analitos monitorados (KAUFMANN *et al.*, 2011), aspecto elementar de todo programa de segurança alimentar cujo intuito é assegurar o monitoramento, o controle (CHIAOCHAN *et al.*, 2010; MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009) e o cumprimento dos limites permitidos para resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal, previstos nas determinações legais e, conseqüentemente, auxiliar no fornecimento de alimentos com a qualidade e segurança exigidas pelos consumidores (LINS, CONCEIÇÃO e MAURICIO, 2012; MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009), no cumprimento das Boas Práticas Veterinárias (LEHOTAY *et al.*, 2013) e na implementação por parte do Estado de políticas públicas amplas e eficientes (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014).

Achados reportados por De Brabander *et al.* (2009) demonstraram que a análise de resíduos medicamentos veterinários em alimentos é uma atividade relativamente recente, iniciada no final da década de 1960 ou no início da década de 1970 na antiga BENELUX (Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo) e que sofreu grande impulso nos últimos 35 a 40 anos. Por sua vez, atualmente no Brasil, estes estudos por meio de métodos analíticos e análises laboratoriais, são desempenhados pela ANVISA, do Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos Expostos ao Consumo (PAMVet) (BRASIL, 2003a) e pelo MAPA através do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) (BRASIL, 1999; MAURICIO e LINS, 2012). Apesar dos esforços, em alguns casos, considera-se que a população ainda esteja descoberta, considerando que no Brasil persiste o abate, a produção e a comercialização de leite de forma clandestina (OLIVAL e SPEXOTO, 2004; SPISSO, NÓBREGA e MARQUES, 2009).

Nestes programas nacionais de competência do Estado, utiliza-se, primeiramente, como estratégia analítica de monitoramento dos medicamentos veterinários, métodos de triagem desenvolvidos com o intuito de prevenir resultados falso-negativos. Em caso de resultado positivo, torna-se preponderante a análise por meio de métodos confirmatórios quantitativos, neste caso para evitar resultados falso-positivo (PETERS *et al.*, 2009). Essa sistemática propicia o cumprimento de leis e regulamentos e promove o comércio de alimentos de origem animal (LEÓN *et al.*, 2012; LE BIZEC,

PINEL e ANTIGNAC, 2009). Ademais o plano de amostragem presente no *Codex Alimentarius* (FAO/WHO, 1993, 2009) norteia os programas supracitados para coleta de amostras e proporciona, conseqüentemente, uma análise fundamentada em estatística de população, número de violações do LMR e níveis de confiança (BRASIL, 1999; SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014). Em razão do elevado quantitativo potencialmente passível de análise - os rebanhos podem conter milhares de indivíduos que irão gerar tantos outros alimentos de origem animal - no plano em questão, utiliza-se a amostragem representativa, método este capaz de refletir a verdadeira incidência de resíduos nestas populações (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014).

No âmbito internacional, o parâmetro sobre regulamentação de alimentos é o *Codex Alimentarius*, um programa conjunto entre a Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (*Food and Agriculture Organization*, em inglês) (FAO) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), instituído em 1963, cuja função é a proteção da saúde populacional em face da ameaça provocada pelos resíduos e contaminantes presentes nos alimentos, fato que o torna referência na temática relativa a segurança alimentar e proporciona equidade no comércio regional e internacional de alimentos (FAO/WHO, 2017).

Para atingir seus objetivos, o *Codex* publicou um documento estabelecendo os LMR estipulados para analitos, espécie animal e matriz de interesse, atualizado pela 38ª Sessão da Comissão do *Codex Alimentarius* (CAC/MRL 2-2015) (COMPANYÓ *et al.*, 2009; FAO/WHO, 2015; MARAZUELA e BOGIALLI, 2009). Na década de 1970, o Brasil, aderiu ao programa e, desde 1980, por meio das Resoluções nº 01 de 1980 e nº 07 de 1988 do Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (CONMETRO), foi criado o comitê *Codex Alimentarius* no Brasil que propiciou uma maior representatividade nacional aliada à adoção das Normas *Codex* como parâmetro para a atividade legislativa sobre alimentos (INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE e TECNOLOGIA, 2017).

Considerando a União Europeia (UE) como um dos maiores parceiros do Brasil no comércio internacional de alimentos (BELLONIA e SILVA, 2007; COSTA, 2008; PRESTES, 2011) é importante que os programas nacionais de monitoramento considerem também os valores de LMR dispostos no Regulamento da Comissão Europeia nº 37 de 2010 (EUROPEAN COMMISSION, 2010) para as substâncias

farmacologicamente ativas em diferentes matrizes de origem animal, aplicados naquele bloco econômico como maneira de atender suas exigências em relação à presença de resíduos em produtos de origem animal (MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009).

Por meio da Diretiva 96/23/EC é exigido o controle, inclusive laboratorial, de determinados fármacos veterinários em animais vivos e em alimentos de origem animal que são distribuídos em dois grupos de substâncias a seguir: i) o grupo A, referente aos compostos com atividade anabólica, como exemplo os beta-agonistas e esteróides e substâncias não permitidas como o cloranfenicol e os nitrofururanos; e ii) o grupo B, relacionado aos medicamentos veterinários autorizados (EUROPEAN COMMISSION, 1996). Tal documento contém informações necessárias para a criação uniforme de Planos Nacionais de Monitoramento na Comunidade Europeia (LE BIZEC, PINEL e ANTIGNAC, 2009) onde cada Estado-Membro desenvolve seu plano individual englobando, por exemplo, analitos e espécies animais específicos a partir de uma avaliação probabilística sobre a maior incidência de resíduos de medicamentos veterinários (COMPANYÓ *et al.*, 2009; KAKLAMANOS, VICENT e VON HOLSH, 2013). Da mesma maneira, condicionantes similares são estendidas a países exportadores à União Europeia como forma de viabilizar a segurança e qualidade dos produtos importados assim como os de sua procedência (COMPANYÓ *et al.*, 2009).

3.3.1 Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes – PNCRC

Criado por meio da Portaria nº 86 de 1979, o Programa Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Carnes (PNCRBC) (BRASIL, 1979) passou por diversas adequações ao longo dos anos. Essa Portaria foi revogada pela Portaria nº 51 de 06 de maio de 1986 (BRASIL, 1986), a qual instituiu o Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal (PNCRB) e, posteriormente, foi adequada por meio da Portaria nº 527 de 1995 (BRASIL, 1995). Já no ano de 1999, a Instrução Normativa nº 42 de 1999 renomeou o programa para Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal (PNCR) (BRASIL, 1999). Desde 2007, passou a atender pelo nome de Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC/Animal) (NUNES *et al.*, 2017).

As atividades desempenhadas por este programa possuem o intuito de permitir o conhecimento acerca do nível de exposição populacional aos resíduos prejudiciais a sua saúde, fato que contribui e corrobora com as políticas fiscalizatórias sanitárias e as políticas de saúde animal, além de coibir o abate em estabelecimentos nos quais houve a infringência dos limites regulamentados e, principalmente, a utilização de fármacos veterinários não permitidos no Brasil (BRASIL, 1999).

Entre os seus objetivos está a intenção de prosperar como um meio de promoção contínua tanto da qualidade quanto da produtividade dos produtos de origem animal ofertados a população e, num segundo plano, de permitir a adequação sanitária nacional às exigências internacionais recomendadas pela Organização Mundial do Comércio (OMC) e órgãos auxiliares (FAO, OIE e OMS) (BRASIL, 1999).

Para tanto, o planejamento e execução do PNCRC/Animal partem atividades conjuntas das mais diversas unidades da SDA do MAPA, sobretudo do Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal (DIPOA), do DFIP, da Coordenação Geral de Apoio Laboratorial (CGAL) e da Coordenação de Geral de Inteligência e Estratégia (CGIE) (BRASIL, 2017c). Ademais, a repartição em quatro subprogramas quais sejam, Subprograma de Monitoramento, de Investigação, Exploratório e de Controle de Produtos Importados, favorecem o cumprimento de tais objetivos (BRASIL, 1999).

Ao analisar os subprogramas, percebe-se que o intuito daquele denominado de monitoramento é propiciar, ao longo dos anos, dados acerca da frequência, níveis e distribuição dos resíduos no Brasil. Em relação a presença de analitos permitidos, a amostragem deverá ser aleatória, em base anual, e realizada na cadeia agro-alimentar. Para aqueles proibidos, a aleatoriedade da amostra é mantida, em base anual ou sazonal, a depender do tipo de produto animal e do resíduo analisado. Cabe ressaltar que o escopo analítico perpassa o risco potencial e a existência de métodos analíticos compatíveis ao monitoramento (BRASIL, 1999).

A inclusão de um analito nos programas de monitoramento desenvolvidos por diversos países ocorre por vários motivos. Dentre eles, cita-se a capacidade de um fármaco acarretar resíduos aliada a sua toxicidade em relação à saúde do consumidor. Avalia-se também a abrangência de seus impactos, isto é, a capacidade do resíduo afetar a população a partir de uma análise que engloba tanto o poder aquisitivo quanto os hábitos alimentares dos indivíduos, além dos meios de produção aplicados na

produção de carne bem como na de alimentos para o rebanho e, ainda, a poluição ambiental (BRASIL, 1999).

Outro fator que também é avaliado para a o controle de um resíduo é a relação de causalidade entre o uso inadequado de um medicamento veterinário e a geração de resíduos, situação que pode ser prevenida a partir do emprego adequado das práticas agrícolas e pecuárias, principalmente no que tange ao uso correto de fármacos veterinários, indicação, dose, administração, carência e descarte de embalagens, além de outras. A disponibilização de métodos analíticos apropriados, seguros e conciliáveis ao aparato laboratorial disponível tal como o desdobramento das relações comerciais internacionais - possibilidade de restrição das exportações de produtos oriundos de animais - igualmente representam meios para o monitoramento de determinado resíduo (BRASIL, 1999).

A averiguação e o controle daqueles produtos eventualmente violados é o objetivo do subprograma de investigação, em razão das informações obtidas no subprograma de monitoramento. Neste caso, a amostragem é tendenciosa e dirigida. Sendo assim, sua função torna-se elementar ao investigar produtos e estabelecimentos que extrapolaram os LMRs ou empregam aqueles proibidos no país (BRASIL, 1999).

De maneira distinta, o subprograma exploratório possui particularidades proporcionadas pela variedade de seus objetos além da especificidade das situações que provocam suas análises. É importante destacar que os resultados obtidos não estão adstritos à promoção de ações regulatórias ou ao subprograma de investigação. As demandas desse tipo de programa decorrem de outras instituições que desejam, geralmente, a averiguação de resíduos que ainda não possuem limites máximos preconizados. Por isso, a amostragem não é rígida podendo ser aleatória, assim como no subprograma de monitoramento, ou direcionada a um intuito determinado, tal qual a aferição dos maiores índices de resíduos de certa substância (BRASIL, 1999).

Ainda sobre os subprogramas, o de controle de produtos importados, assim como o seu nome preconiza, monitora os resíduos em alimentos oriundos de outros países. Dessa forma, é possível averiguar tanto a efetividade dos programas de controle dos países exportadores como a sua adequabilidade aos padrões impostos aos produtos nacionais (BRASIL, 1999).

A programação do subprograma de monitoramento é composta pelo escopo analítico que inclui o número de amostras, a metodologia analítica das matrizes, os analitos e seus limites regulamentados para cada espécie e produto de origem animal publicadas anualmente, bem como o resultado da análise externada na forma de Instrução Normativa, publicada no Diário Oficial da União (DOU) e disponibilizada na página oficial eletrônica do MAPA com as conformidades (C) e não conformidades (NC) encontradas (BRASIL, 1999, 2017c; MAURICIO e LINS, 2012).

No que tange à metodologia da coleta, as amostras são retiradas no início do ciclo produtivo de acordo com o recomendado pelo Manual de Coleta de amostras do PNCRC/MAPA (BRASIL, 2011a). Os auditores federais agropecuários realizam essa coleta em animais abatidos e vivos ou derivados industrializados e/ou beneficiados indicados ao consumo humano, oriundos de estabelecimentos controlados pelo Serviço de Inspeção Federal (SIF), sorteados de forma aleatória. As análises são efetuadas nos laboratórios oficiais do MAPA, Laboratórios Nacionais Agropecuários (LANAGROs), ou naqueles públicos/privados devidamente credenciados (BRASIL, 1999; 2017c; MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009).

Ao todo, são seis laboratórios localizados nas cinco regiões geográficas brasileiras, responsáveis pela consecução da frente estratégica que engloba a análise de resíduos e contaminantes (MAURICIO e LINS, 2012) e, para tanto, exercem atividades de análise de rotina e ao desenvolvimento e validação de métodos analíticos, em conformidade com os requisitos do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) e da ISO/IEC 17025. Tal qualificação, reconhecida mundialmente, confere padrões ao sistema de gerenciamento de qualidade analítica dos laboratórios (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005; MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009; OLIVARES e LOPES, 2012). Estas unidades foram instituídas pelo Decreto Presidencial nº 5.351 de 2005 e nomeadas como laboratórios oficiais pelo Decreto Presidencial nº 5.741 de 2006 (BRASIL, 2005a, 2006a).

Desse modo, a partir da detecção de uma violação de resíduo para carne nos laboratórios em questão, ressalvada a hipótese de legislação específica, tem início o Subprograma de Investigação. Num primeiro momento, ocorre a identificação do estabelecimento de origem do animal, seguida de sua visita tanto para aconselhamento quanto para a coleta de amostras em duplicata. Nova análise é, então, efetuada e não

gera nenhuma ação caso o seu resultado seja negativo. Situação distinta ocorre se a violação dos limites máximos for confirmada. Primeiramente, há a notificação imediata do proprietário, da Inspeção Federal e da Defesa Animal, com o impedimento de comercialização até que os resultados se mostrem conformes. Novos testes respeitarão o lapso de 90 dias para bovinos e, para suínos e aves, de 30 dias (BRASIL, 1999).

Nesse sentido, a Portaria nº 396, de 23 de novembro de 2009, determina a quantidade mínima de lotes a serem monitorados no subprograma de investigação (no mínimo de cinco) e define os requisitos para o recolhimento da amostra no estabelecimento de origem da violação, coletada como parte do Subprograma de Monitoramento do PNCRB (BRASIL, 2009c).

Diante da detecção de substâncias proibidas, o procedimento padrão é iniciado com a notificação imediata do proprietário, seguido da coleta em duplicata e, posteriormente, análise das amostras. O resultado positivo é passível de recurso por meio da contraprova em até 15 dias contados da sua notificação. Ante a sua confirmação, cabem sanções oriundas de Sindicância da Polícia Federal, além da interdição da propriedade de comércio de animais por seis meses para bovinos e por 60 dias para aves e suínos (BRASIL, 1999).

3.3.2 Programa Nacional de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos Expostos ao Consumo - PAMVet

O PAMVet foi instituído por meio da Resolução da Diretoria Colegiada nº 253 de 2003 (BRASIL, 2003a), apesar do início de suas atividades em 2002 (ANVISA, 2005). Esse programa constitui um complemento aos outros meios de controle oficial efetivados na etapa de produção primária, precipuamente pelo MAPA (ANVISA, 2005). Seu objetivo consiste na averiguação da presença de resíduos de medicamentos veterinários bem como da possibilidade de exposição do consumidor interno por meio do consumo de alimentos de procedência animal. Essa análise aplica-se aos produtos processados prontos para o consumo dos mais variados fabricantes, obtidos em estabelecimentos comerciais, como forma de garantir sua qualidade, além de promover a consolidação do controle sanitário no Brasil (ANVISA, 2003, 2006).

Num primeiro momento, foi priorizada a análise de leite bovino devido sua ampla utilização na alimentação da população (ANVISA, 2005; ZHANG *et al.*, 2015), especialmente idosos e crianças (ANVISA, 2006). Posteriormente ao desenvolvimento e validação de métodos analíticos para detecção de resíduos de medicamentos veterinários em leite, o objetivo era incluir, sequencialmente, a análise das seguintes matrizes alimentares, de acordo com a ordem de sua relevância na dieta: carne de frango, carne bovina e carne suína, pescado, ovo de galinha e mel de abelha (ANVISA, 2005).

A análise do leite (integral em pó e leite integral fluido ultra-pasteurizado pelo método de temperatura ultraelevada - UHT) partiu do recolhimento aleatório de amostras adquiridas no comércio pelas unidades das Vigilâncias Sanitárias Estaduais e/ou Municipais (VISAs) encaminhadas em suas próprias embalagens para os laboratórios responsáveis (ANVISA, 2005, 2006, 2009).

Substâncias farmacologicamente ativas com propriedades antimicrobianas e antiparasitárias foram eleitas para análise neste programa em razão da sua capacidade em produzir resíduos em alimentos, fato este que pode desencadear risco à saúde do consumidor, além da sua utilização veterinária que podem acarretar em exposição acentuada ao ser humano. Outro fator que condicionou tal escolha foi a disponibilidade de métodos analíticos seguros e financeiramente acessíveis (ANVISA, 2005).

Embora seja notória a importância de tal programa de monitoramento, Spisso, Nóbrega e Marques (2009) reportaram que, por se tratarem de produtos processados, caso seja observada alguma violação, a sua rastreabilidade é prejudicada em razão da complexidade em se localizar a origem da contaminação, que notadamente ocorre no início do sistema produtivo. Essa situação compromete a proposição de ações corretivas ou preventivas suficientes para adequabilidade dos níveis de resíduos.

Nesse sentido, por meio dos relatórios disponibilizados até o momento, foram detectadas outras insuficiências como a escassez de métodos confirmatórios validados e implantados para antimicrobianos (ANVISA, 2005, 2006, 2009), por exemplo, pelo comprometimento na obtenção de ativos e metabólitos imprescindíveis às análises (ANVISA, 2005). Além disso, resultados relevantes no contexto de saúde pública não foram confirmados nas análises realizadas em relação aos antimicrobianos beta-lactâmicos em 2002/2003, 2004/2005 e 2006/2007 (ANVISA, 2005, 2006, 2009);

tetraciclinas em 2004/2005 (ANVISA, 2006); para os aminoglicosídeos: neomicina, estreptomicina e diidroestreptomicina em 2006/2007 (ANVISA, 2009) e cloranfenicol em 2004/2005 e 2006/2007 (ANVISA, 2006, 2009). A não confirmação desse último analito, proibido para animais de produção no Brasil, representa uma grande preocupação, pois levou à dúvida se de fato, a população está exposta ao mesmo (ANVISA, 2006, 2009).

Por outro lado, resultados comprovaram detecção de ivermectina, embora em níveis inferiores ao LMR recomendado pelo *Codex Alimentarius*. A constatação do uso deste antiparasitário durante a lactação aponta o descumprimento das Boas Práticas Veterinárias ainda que seja contraindicado neste período (ANVISA, 2005, 2006, 2009).

Em relação à cobertura das amostras coletadas e analisadas por Estado, em 2002, essa aconteceu nas sete capitais da região sul e sudeste brasileira, sendo que no Paraná, a coleta não ficou restrita apenas à capital. Já em 2003, o Estado de Goiás também participou do programa e as análises foram realizadas no Instituto de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS-RJ), na Fundação Ezequiel Dias (FUNED-MG), na Fundação de Ciência e Tecnologia (CIENTEC-RS), nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN-ES, PR e SC) e em São Paulo, pelo Instituto Adolfo Lutz (IAL), efetuando testes de triagem qualitativos, para posterior quantificação nos laboratórios acima, com exceção dos Lacens (ANVISA, 2005).

No biênio 2004/2005, passaram a executar as análises também os laboratórios LACEN (Goiás e Rio Grande do Sul) e Laboratório Noel Nutels-RJ e foi retirado o Cientec-RS. Nesse segundo biênio, as VISAs do Estado de Minas Gerais e Paraná realizaram a amostragem em outras cidades que não as capitais (ANVISA, 2006). Já no terceiro biênio, acrescentou-se a coleta em mais quatro estados, quais sejam, Bahia, Mato Grosso do Sul, Pará e Rondônia e a execução das análises ocorreu nos laboratórios Funed, Noel Nutels, IAL, Lacen (Espírito Santo, Goiás, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul). Já os Estados Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Minas Gerais coletaram amostras em outras localidades para além das respectivas capitais (ANVISA, 2009).

A importância dos resultados do PAMVet repousa não somente no fornecimento de informações ao debate sobre aperfeiçoamento do controle sanitário de alimentos pois, para além dessa função, atua também como fonte indispensável acerca dos resíduos

provenientes do uso de medicamentos veterinários em âmbito nacional, capaz de orientar a sociedade com fundamento científico (ANVISA, 2005, 2006). Na ocorrência de violação, a ANVISA, após o recebimento dos laudos analíticos, científica o MAPA para que o mesmo requeira diligências aos produtores, assim como as ações corretivas adotadas. Além disso, notifica o estabelecimento produtor, por parte da respectiva Vigilância Sanitária Estadual, a fim de que sejam implantadas as medidas necessárias (ANVISA, 2009).

Ainda em relação à análise dos resultados, pode-se verificar que, apesar da relevância deste programa, até o momento só foram divulgados relatórios disponíveis acerca das atividades realizadas no período de 2002 a 2007. Entretanto, sua evolução está aquém daquela alcançada pelo PNCRC (QUESADA, 2012). Dentre os motivos que podem ter acarretado essa estagnação, tem-se o pequeno número de analitos monitorados além de poucos métodos confirmatórios disponíveis agregados a insuficiência das matrizes alimentares e da abrangência das coletas em todo o território nacional. Além disso, Spisso, Nóbrega e Marques (2009) ressaltaram a insuficiência analítica dos laboratórios oficiais como efeito potencializador dos poucos resultados divulgados, situação esta que somente será contornada com o aporte de verbas estatais de forma a capacitar o capital humano e material atingindo, conseqüentemente, a acreditação de acordo com a norma ISO/IEC 17025.

Macedo *et al.* (2015), ao analisarem resíduos de lactonas macrocíclicas em manteigas obtidas em mercados brasileiros, detectaram em todas as 38 amostras adquiridas na região metropolitana do Rio de Janeiro, algum nível de resíduos desses medicamentos veterinários, provavelmente devido ao descumprimento ao período de carência e Boas Práticas Veterinárias. Este estudo destacou a necessidade de inclusão desse produto lácteo nos planos de monitoramento, uma vez que se trata de um alimento de baixo custo, largamente consumido, acarretando em exposição ao consumidor.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANÁLISE CRÍTICA DAS BULAS DE ANTIMICROBIANOS

4.1.1 Material

Legislação

As diretrizes do conteúdo para elaboração das bulas de medicamentos veterinários estão estabelecidas no Decreto nº 5.053 de 2004, que aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e na Instrução Normativa nº 26 de 2009, que institui o Regulamento Técnico para a Fabricação, o Controle de Qualidade, a Comercialização e o Emprego de Produtos Antimicrobianos de Uso Veterinário (BRASIL, 2004a; BRASIL, 2009a). Tais diplomas legais foram utilizados como referência para a análise crítica destes guias informativos.

Bulas

A amostra deste estudo constou das bulas digitais de 433 produtos selecionados por meio do acesso público ao CPVS editado pelo SINDAN, disponível no seu sítio eletrônico <http://www.cpv.com.br/cpv/> (SINDAN, 2017b), no período de outubro de 2016 a fevereiro de 2017.

Existem outras fontes não oficiais, do SINDAN, publicadas na forma de livros técnicos impressos para pesquisa de bulas as quais foram excluídas do escopo deste estudo (Manual de produtos veterinários: MPV – 2003/2004. Sindicato Nacional da Indústria de

Produtos para Saúde Animal – SINDAN, 4ª edição, editora: Robe Editorial; Compêndio de Produtos Veterinários - SINDAN 2013-2014, 1ª edição, editora MedVet. A primeira por se tratar de uma publicação anterior às legislações consideradas, enquanto a segunda pelo fato da última edição ser de 2014 não contemplando medicamentos lançados após este período. Sendo assim, buscando um quadro atualizado do mercado de antimicrobianos, foi realizada a consulta eletrônica, visto que no *website* oficial do SINDAN consta que o conteúdo digital é constantemente atualizado pelas empresas.

Softwares para tabulação e análise de dados

Para a elaboração de planilhas e gráficos, as informações foram tabuladas num banco de dados e analisadas quantitativamente, com o auxílio de planilhas do *software* Microsoft Excel®, versão 2013.

4.1.2 Metodologia

Levantamento das bulas de antimicrobianos

Pelo *website* <http://www.cpvvs.com.br/cpvvs/> (SINDAN, 2017b), na opção de busca “Pesquisar”, é possível filtrar informações em função de “Laboratório”, “Nome de Produto”, “Classe Terapêutica”, “Fórmula”, “Indicação”, “Princípio Ativo”, “Registro MA N°” e “Espécie Animal”.

Nas buscas realizadas para o presente trabalho, foi mantida a especificação “Todos” para “Laboratório” e “Princípio Ativo”, enquanto no filtro “Classe Terapêutica” foi selecionada a opção “Antimicrobianos gerais; antifúngicos e antiprotozoários (coccídios, flagelados)” e no filtro “Espécie Animal” foi marcada a espécie de interesse (aves, bovinos ou suínos). Após essa seleção, clicou-se em “Enviar”.

Com os resultados obtidos nas buscas, a bula de cada produto encontrado foi acessada e analisada, sendo selecionadas aquelas correspondentes aos antimicrobianos. O critério para inclusão na pesquisa considerou antimicrobiano todo

produto com ao menos um item na Fórmula cuja descrição nas Indicações correspondia à atividade antimicrobiana, incluindo os antissépticos, sendo desconsiderados aqueles com atividades antifúngica e antiprotozoária.

Tabulação dos resultados

As bulas foram caracterizadas em função da espécie à qual o medicamento se destinava. As bulas relacionadas a cada espécie e total foram, então, classificadas por ano de registro do produto, por Unidade da Federação do registro do responsável técnico pelo estabelecimento, por classes dos princípios ativos das formulações e por estabelecimento produtor ou comercializador. Nesta pesquisa, considerou-se a separação em oito classes: anfenicóis, aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, lincosamidas, macrolídeos, fluoroquinolonas/quinolonas, sulfonamidas, tetraciclina que, de acordo com o estudo de Kemper (2008), são as principais classes de antimicrobianos de uso veterinário. Foram consideradas as associações e, aqueles casos não contemplados em nenhuma das classes citadas anteriormente, foram elencados como outros.

Para avaliação do perfil de conformidade das bulas em relação à legislação vigente, foram elaboradas planilhas de avaliação que corresponderam a *check lists* com as informações de cada bula analisada dispostas separadamente para as três espécies animais e total. Os *check lists* eram constituídos dos itens normativos obrigatórios (requisitos) referentes à bula, constantes nos Incisos I a XII e XVI, do Artigo 39, do Capítulo VII DA ROTULAGEM, do Decreto nº 5.053 de 2004 (BRASIL, 2004a), a saber:

I - nome completo do produto (marca mais complemento);

II - legenda USO VETERINÁRIO, escrita em destaque;

III - descrição dos ingredientes ativos e respectivos quantitativos;

IV - indicações detalhadas, quando couber, dos agentes etiológicos e das espécies animais susceptíveis, da finalidade e do uso;

V - doses, por espécie animal, forma de aplicação, duração do tratamento e instruções de uso;

VI - advertências, precauções, efeitos colaterais, contraindicações, interações medicamentosas e antídotos;

VII - condições de armazenamento (temperatura, quando for o caso);

VIII - período de carência (quando existir);

IX - declaração de venda sob receita veterinária (quando for o caso);

X - nome do órgão registrante, número e data do registro;

XI - nome, endereço e CNPJ do estabelecimento detentor do registro, ou do representante do importador, ou do distribuidor exclusivo, e do fabricante, mesmo quando terceirizado;

XII - nome e número do registro profissional do responsável técnico;

XVI - legenda: "PRODUTO IMPORTADO", em destaque, quando se tratar de produto importado.

Os Incisos XIII a XV, relativos à identificação de partida, datas de fabricação e vencimento, não foram analisados, visto que as bulas consultadas não eram vinculadas a lotes comerciais específicos. Já em relação ao inciso XVI, foram computadas somente aquelas que apresentavam a legenda "PRODUTO IMPORTADO", uma vez que não foi possível identificar se a omissão dessa informação nas demais bulas ocorreu por erro ou pela não aplicabilidade deste inciso, na hipótese de se tratar de um produto nacional.

Os requisitos descritos nos Incisos IV, VII, VIII e IX, para os quais havia condicionantes como "quando couber", "quando for o caso" e "quando existir", foram considerados necessários na análise das bulas, tendo em vista a importância dos mesmos no contexto do uso de antimicrobianos.

Em relação à Instrução Normativa nº 26 de 2009, foi analisado o Artigo 20, do Capítulo III "DAS DISPOSIÇÕES FINAIS" que institui: "Na bula do produto antimicrobiano de uso veterinário, devem constar informações resumidas sobre a farmacodinâmica e farmacocinética do(s) seu(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s)" (BRASIL, 2009a).

Para cada bula, os requisitos regulamentados foram analisados como conforme (C) ou não conforme (NC), sendo atribuído NC aos casos em que pelo menos um dos tópicos de um mesmo requisito não foi atendido.

4.1.3 Análise dos resultados

Na caracterização da amostra, bulas do CPVS, foram construídos histogramas com as frequências das bulas por espécie, data de registro e Unidade da Federação. Também foram tabulados os percentuais de bulas por classes de princípios ativos das formulações apresentadas. A distribuição das bulas em função dos diferentes estabelecimentos foi representada na forma de gráficos de setores (ou circulares).

Para avaliação do perfil de conformidade das bulas analisadas, os percentuais de C e NC foram tabulados por requisito regulamentado e por bula, em cada espécie estudada (aves, bovinos ou suínos) e no total.

Os percentuais C e NC, do total de bulas também foram avaliados em função do período de registro do medicamento, ou seja, antes (de 1944 a 2003) ou após (de 2004 a 2015) a publicação do Decreto nº 5.053 de 22 de abril de 2004 (BRASIL, 2004a).

Foram comparadas as frequências de C e NC obtidas para os diferentes requisitos numa mesma espécie e total e também as frequências para um mesmo requisito em diferentes espécies, por meio do teste estatístico não paramétrico de qui-quadrado (X^2) global, com nível de significância $\alpha = 0,05$. No caso de diferenças significativas, contrastes foram avaliados *post hoc* pela aproximação à normal, levando em consideração a correção de Bonferroni (1960) para estimativa do z crítico (COCHRAN, 1954; MACDONALD e GARDNER, 2000; TEST, 2015).

4.2 LEVANTAMENTO HISTÓRICO DOS PROGRAMAS NACIONAIS DE CONTROLE DE ANTIMICROBIANOS EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL

4.2.1 Materiais

Planos e relatórios de programas nacionais e documentos de referência internacionais

Com relação ao subprograma de monitoramento do PNCRC do MAPA foram consultados os planos de amostragem e limites de referência dos anos de 2001 a 2016 (BRASIL, 2001, 2003b, 2004b, 2005b, 2006b, 2007b, 2008a, 2009d, 2010a, 2011b, 2012a, 2013a, 2014, 2017e, f) e resultados gerais deste subprograma dos exercícios de 2002 a 2016 (BRASIL, 2003c, 2004c, 2006c, 2007c, 2008b, 2009e, 2010b, 2011c, 2012b, 2013b, 2017g, h, i).

No que diz respeito ao programa da ANVISA, foram analisados os relatórios do PAMVet contendo os planos de trabalho e resultados das análises referentes aos biênios 2002-2003, 2004-2005 e 2006-2007 (ANVISA, 2005, 2006, 2009).

Os documentos de referência internacionais adotados foram os limites máximos de resíduos recomendados pelo *Codex Alimentarius* (FAO/WHO, 2015) e pela União Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2010).

Softwares para tabulação e análise de dados

As informações obtidas foram lançadas e analisadas num banco de dados elaborado em planilhas do *software* Microsoft Excel®, versão 2013.

4.2.2 Métodos

Busca dos relatórios

Os planos e relatórios do subprograma de monitoramento do MAPA foram acessados via Sistema Integrado de Legislação do MAPA (SISLEGIS) e também via

website <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes> (BRASIL, 2017c), sendo consultados os planos dos anos de 2001 a 2016 (BRASIL, 2001, 2003b, 2004b, 2005b, 2006b, 2007b, 2008a, 2009d, 2010a, 2011b, 2012a, 2013a, 2014, 2017e, f) e os resultados dos exercícios de 2002 a 2016 (BRASIL, 2003c, 2004c, 2006c, 2007c, 2008b, 2009e, 2010b, 2011c, 2012b, 2013b, 2017g, h, i). Já os relatórios do PAMVet estavam disponíveis no *website* da ANVISA <http://portal.anvisa.gov.br/> (ANVISA, 2005, 2006, 2009), por meio da busca por “Relatório PAMVet”. O critério de inclusão foi o analito pertencer ao grupo dos antimicrobianos, sendo adotada a classificação de cada programa.

Tabulação dos resultados

Planilhas foram elaboradas envolvendo os números de analitos do grupo dos antimicrobianos programados e executados, reportados por programa, por ano ou biênio, por espécie (aves, bovinos, suínos e total, que incluiu todas as matrizes), e por classe terapêutica. A matriz leite foi avaliada separadamente, nos dados do PNCRC, para permitir uma comparação, haja vista que somente esta matriz foi monitorada no âmbito do PAMVet.

4.2.3 Análise dos resultados

A análise do sistema de monitoramento de resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal no Brasil foi estruturada com base nos dados tabulados e apresentada na forma de gráficos de distribuição de frequência. Foram elaborados gráficos para a avaliação de:

i) número de analitos antimicrobianos (programados e executados) por ano ou biênio, por programa nacional, total e por espécie, além do leite; ii) número de analitos antimicrobianos monitorados por ano, no PNCRC, por matriz; iii) número de analitos antimicrobianos monitorados por ano ou biênio, por programa nacional, por classe terapêutica; e iv) número de analitos antimicrobianos monitorados por programa

nacional, nos últimos anos vigentes, frente aos analitos regulamentados internacionalmente, total e por classe terapêutica.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

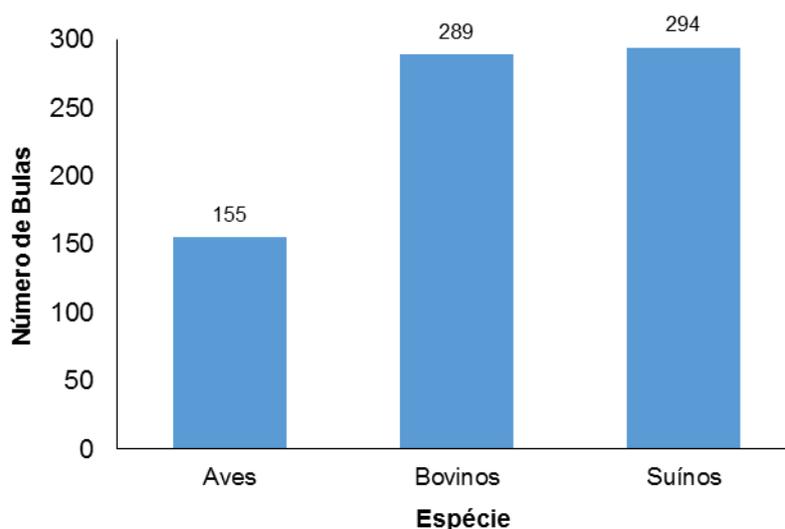
5.1 ANÁLISE CRÍTICA DAS BULAS DE ANTIMICROBIANOS

5.1.1 Caracterização das bulas de antimicrobianos

Foram identificados no CPVS, na função de busca classe terapêutica “Antimicrobianos gerais; antifúngicos e antiprotozoários (coccídios, flagelados)”, destinada às aves, 179 produtos, dos quais 155 foram selecionados por corresponderem a antimicrobianos, segundo os critérios de inclusão preestabelecidos. No caso de bovinos, 289 produtos foram elencados de um universo de 306, enquanto 294 produtos foram identificados dentro de um montante de 303 para suínos, conforme ilustrado na **Figura 1**.

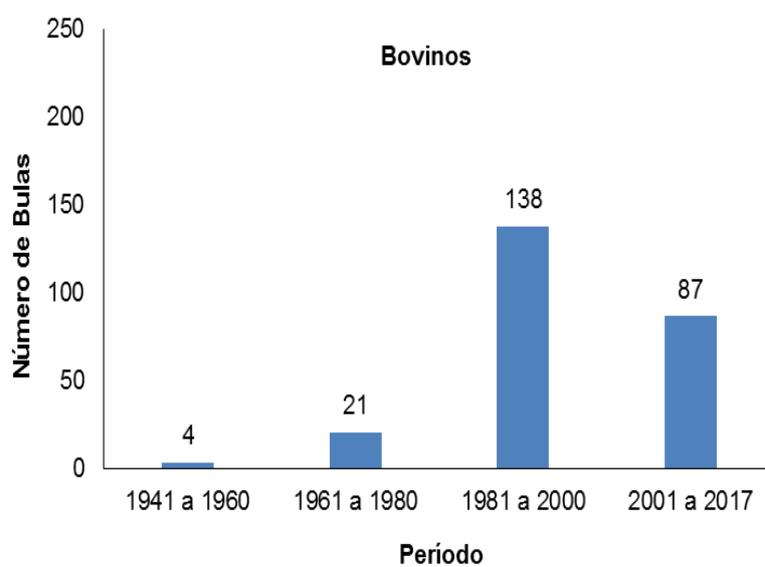
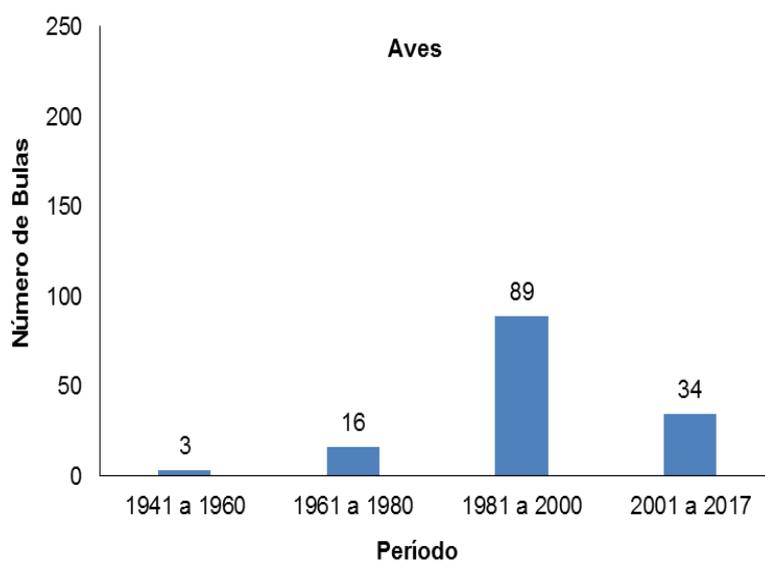
Cumprе destacar que o somatório dos produtos identificados como antimicrobianos para as três espécies animais (n=738) divergiu do total de bulas analisadas (n=443). Tal fato se deveu à indicação do mesmo medicamento veterinário para diferentes espécies.

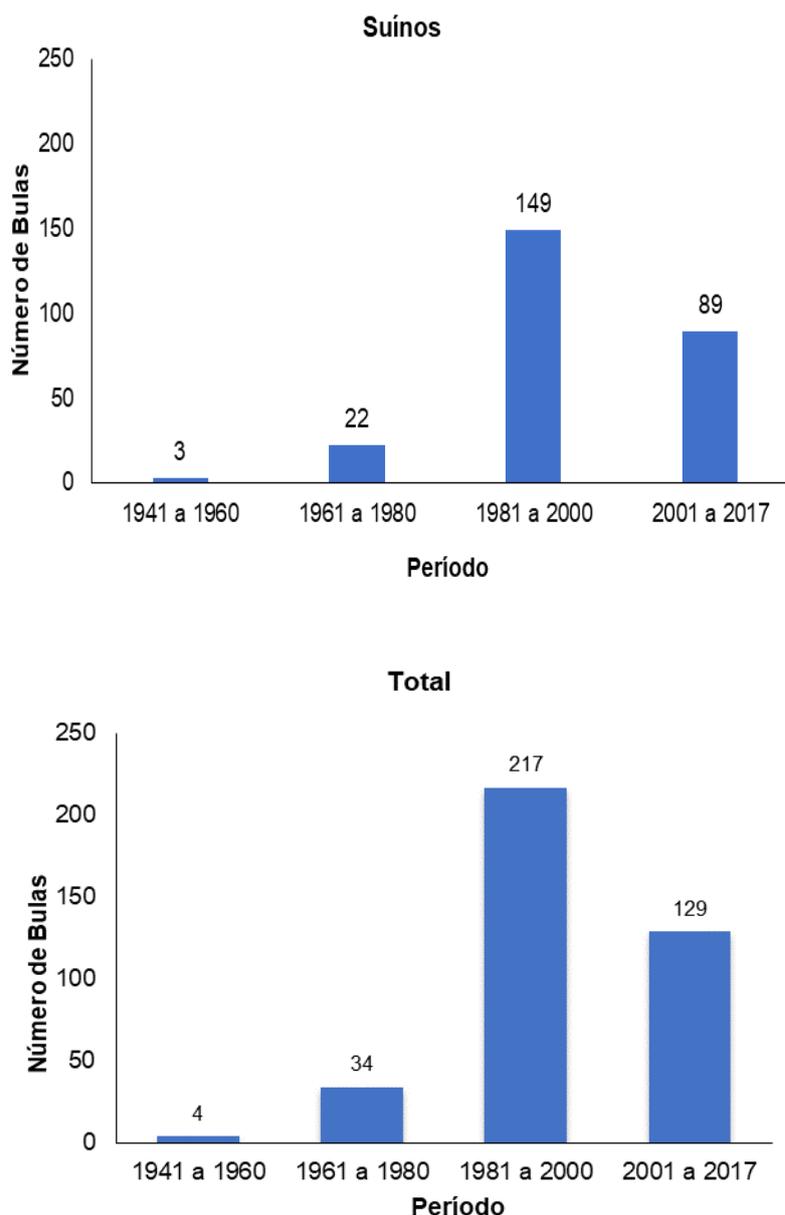
Figura 1. Histograma de distribuição de frequência das bulas analisadas em função da espécie para as quais os medicamentos se destinavam



Na **Figura 2** encontram-se sumarizados os resultados referentes às datas de registro das bulas. É importante destacar que dos 433 instrumentos informativos analisados, apenas 384 tinham essa informação junto aos demais requisitos do inciso X (nome do órgão registrante, número e data do registro) Decreto nº 5.053 de 2004 (BRASIL, 2004a), sendo este o universo considerado. Desta forma, as bulas computadas envolveram datas de registro entre os anos entre 1944 e 2015. Um ponto crítico observado foi o número significativo de bulas com datas entre 1944 e 2000 ($n=255$; 66,4% no total; $n=142$; 76,1% das bulas de medicamentos destinados a aves, $n= 250$; 65,2% bovinos e $n= 263$; 66,2% para suínos), ou seja, anteriores à publicação da legislação adotada nesta pesquisa.

Figura 2. Histogramas de distribuição de frequência das bulas analisadas em função do período de registro por espécie e total

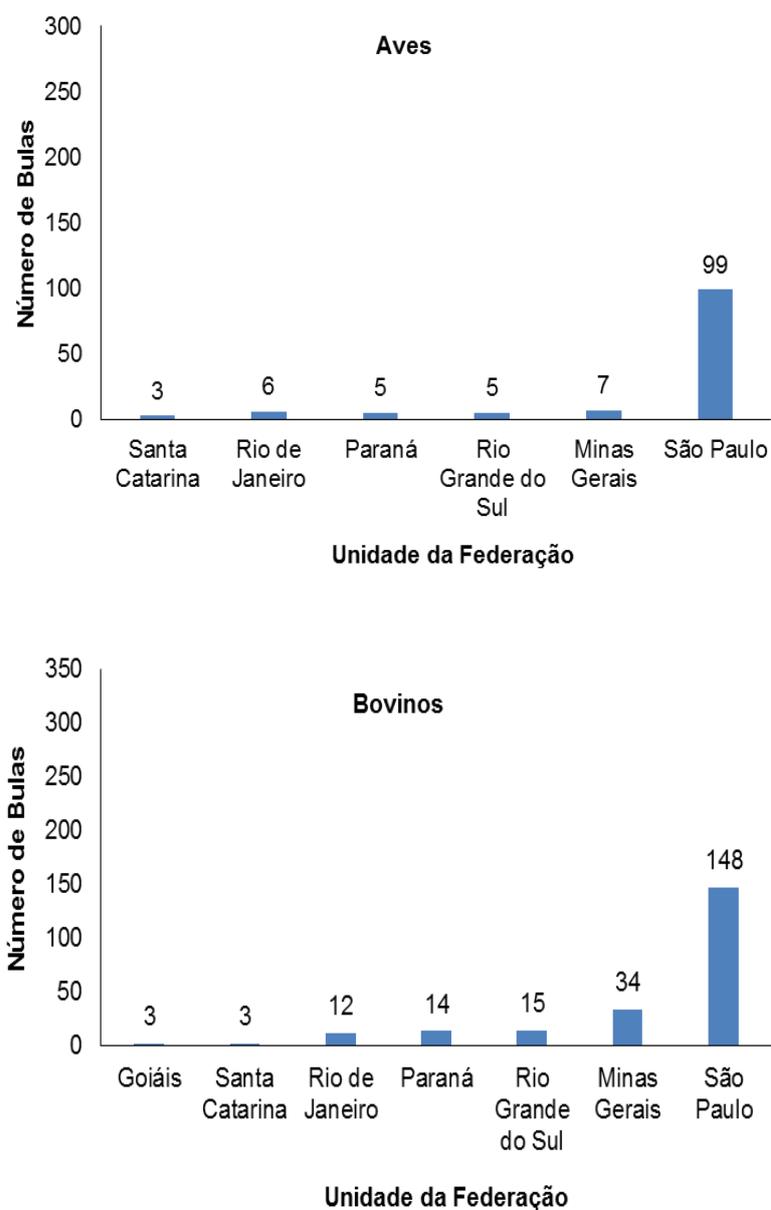


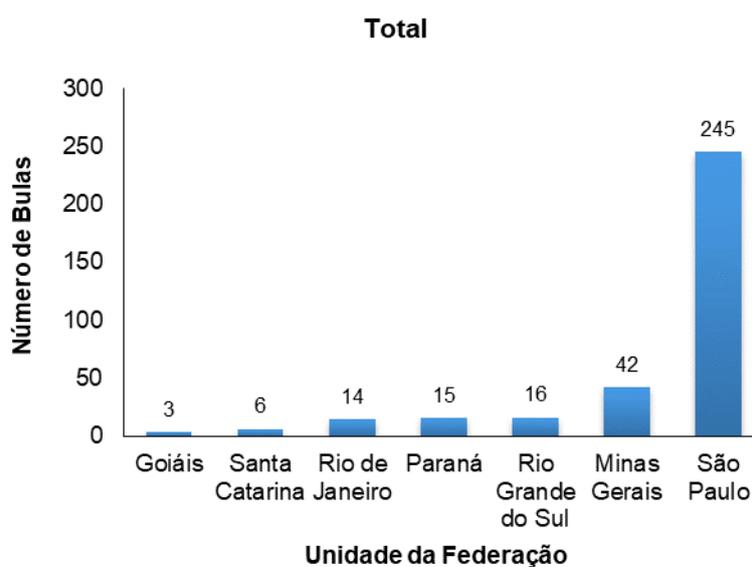
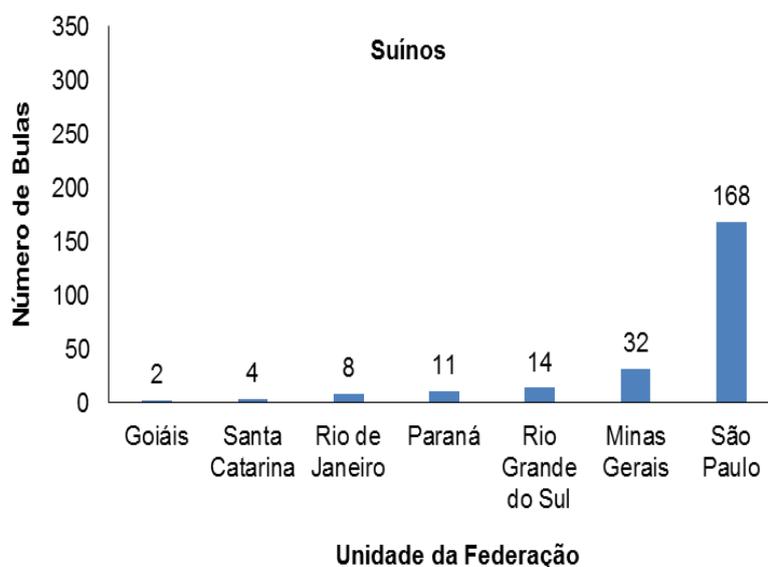


No que diz respeito à localização, como não foram evidenciados nas bulas do CPVS os nomes, endereços e CNPJ dos estabelecimentos detentores do registro, as Unidades Federativas foram identificadas pelos registros dos responsáveis técnicos informados nas mesmas. Estas informações estavam presentes em 341 das 433 bulas analisadas. Pelo levantamento das empresas constantes no CPVS, para antimicrobianos, observou-se que predominaram os estados das regiões Sul e Sudeste, além de Goiás. Houve destaque para o Estado de São Paulo, que representou 71,8% das bulas no total, 79,2% para aves, 65,5% para bovinos e 70,9% para suínos (**Figura 3**). Esta última informação é corroborada pelo trabalho desenvolvido por Costa e Netto (2012). Destacou-se, também, o Estado de Minas Gerais com 12,3% das bulas. Já os demais

estados representaram, individualmente, percentuais inferiores a 5% dos documentos analisados.

Figura 3. Histogramas de distribuição de frequência das bulas analisadas em função da Unidade Federativa do estabelecimento produtor por espécie e total





A análise dos princípios ativos das formulações apresentadas nas bulas avaliadas do CPVS, destinados às aves, bovinos, suínos e total, permitiu estabelecer a frequência de produtos por classe de antimicrobiano (**Tabela 2**) e a constituição das associações de antimicrobianos por classe terapêutica (**Tabela 3**), bem como os seus respectivos dados percentuais. Isso é particularmente importante, pois pode nortear a definição do escopo dos programas de monitoramento no Brasil, contribuindo para a segurança alimentar. Além disso, detectou-se o número de estabelecimentos que fabricam ou comercializam medicamentos veterinários em relação a cada classe terapêutica nas diferentes formulações.

Tabela 2. Frequências de bulas por classe de antimicrobiano por espécie e total

Classe de Antimicrobiano	Número de Bulas	Percentual (%)	Número de Estabelecimentos
Aves			
Associações	42	27,1	18
Tetraciclínas	24	15,5	15
Fluoroquinolonas/Quinolonas	19	12,3	14
Aminoglicosídeos	15	9,7	10
Beta-lactâmicos	14	9,0	10
Sulfonamidas	13	8,4	10
Outras	13	8,4	9
Lincosamidas	7	4,5	5
Macrolídeos	6	3,9	4
Anfenicóis	2	1,3	1
Total	155	100,0	44
Bovinos			
Associações	103	35,6	39
Beta-lactâmicos	55	19,0	29
Tetraciclínas	45	15,6	32
Fluoroquinolonas/Quinolonas	32	11,1	22
Aminoglicosídeos	25	8,7	16
Macrolídeos	10	3,5	8
Anfenicóis	9	3,1	8
Sulfonamidas	6	2,1	6
Outras	4	1,4	4
Total	289	100,0	59
Suínos			
Associações	96	32,7	33
Tetraciclínas	51	17,3	31
Beta-lactâmicos	38	12,9	24
Fluoroquinolonas/Quinolonas	31	10,5	22
Aminoglicosídeos	25	8,5	16
Outras	20	6,8	11
Macrolídeos	12	4,1	9
Anfenicóis	10	3,4	9
Lincosamidas	6	2,0	4
Sulfonamidas	5	1,7	5
Total	294	100,0	53
Total			
Associações	138	31,9	43
Beta-lactâmicos	65	15,0	30
Tetraciclínas	61	14,1	38
Fluoroquinolonas/Quinolonas	51	11,8	26
Aminoglicosídeos	36	8,3	22
Outras	24	5,5	14
Anfenicóis	17	3,9	11
Macrolídeos	17	3,9	12
Sulfonamidas	17	3,9	12
Lincosamidas	7	1,6	5
Total	433	100,0	62

Tabela 3. Frequências de bulas por associações de antimicrobianos por espécie e total

Classe de Antimicrobiano	Número de Bulas	Percentual (%)	Número de Estabelecimentos
Aves			
Sulfonamidas/Outras	13	31,0	12
Tetraciclinas/Sulfonamidas/Outras	8	19,0	5
Aminoglicosídeos/Lincosamidas	6	14,3	3
Tetraciclinas/Outras	3	7,1	3
Aminoglicosídeos/Sulfonamidas	3	7,1	3
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos	2	4,8	2
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos/Outras	2	4,8	1
Aminoglicosídeos/Tetraciclinas	2	4,8	2
Aminoglicosídeos/Outras	1	2,4	1
Beta-lactâmicos/Tetraciclinas	1	2,4	1
Fluoroquinolonas/Quinolonas/Outras	1	2,4	1
Total	42	100,0	18
Bovinos			
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos	54	52,4	21
Sulfonamidas/Outras	19	18,4	18
Aminoglicosídeos/Sulfonamidas	7	6,8	6
Aminoglicosídeos/Outras	6	5,8	5
Aminoglicosídeos/Macrolídeos	4	3,9	3
Tetraciclinas/Outras	3	2,9	3
Aminoglicosídeos/Lincosamidas	3	2,9	3
Beta-lactâmicos/Outras	2	1,9	2
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos/Outras	2	1,9	2
Aminoglicosídeos/Tetraciclinas/Outras	1	1,0	1
Aminoglicosídeos/Tetraciclinas	1	1,0	1
Tetraciclinas/Sulfonamidas	1	1,0	1
Total	103	100,0	38
Suínos			
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos	37	38,5	16
Sulfonamidas/Outras	23	24,0	18
Aminoglicosídeos/Lincosamidas	8	8,3	4
Aminoglicosídeos/Sulfonamidas	6	6,3	5
Tetraciclinas/Sulfonamidas/Outras	6	6,3	5
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos/Outras	4	4,2	3
Tetraciclinas/Outras	2	2,1	2
Aminoglicosídeos/Outras	2	2,1	2
Aminoglicosídeos/Tetraciclinas	2	2,1	2
Macrolídeos/Sulfonamidas	2	2,1	2
Beta-lactâmicos/Outras	1	1,0	1
Fluoroquinolonas/Quinolonas/Outras	1	1,0	1
Beta-lactâmicos/Tetraciclinas	1	1,0	1
Macrolídeos/Sulfonamidas/Outras	1	1,0	1
Total	96	100,0	33
Total			
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos	55	39,9	21
Sulfonamidas/Outras	28	20,3	23
Aminoglicosídeos/Lincosamidas	8	5,8	4
Tetraciclinas/Sulfonamidas/Outras	8	5,8	5
Aminoglicosídeos/Sulfonamidas	7	5,1	6
Aminoglicosídeos/Outras	7	5,1	6
Tetraciclinas/Outras	5	3,6	4
Aminoglicosídeos/Macrolídeos	4	2,9	3
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos/Outras	4	2,9	3
Aminoglicosídeos/Tetraciclinas	3	2,2	3
Beta-lactâmicos/Outras	2	1,4	2

Macrolídeos/Sulfonamidas	2	1,4	2
Aminoglicosídeos/Tetraciclinas/Outras	1	0,7	1
Fluoroquinolonas/Quinolonas/Outras	1	0,7	1
Tetraciclinas/Sulfonamidas	1	0,7	1
Beta-lactâmicos/Tetraciclinas	1	0,7	1
Macrolídeos/Sulfonamidas/Outras	1	0,7	1
Total	138	100,0	44

Pela análise da **Tabela 2** predominaram em aves as formulações de antimicrobianos contendo associações, que representaram 27,1% do total. Já para bovinos, os maiores percentuais foram observados para associações (35,6%), assim como para os suínos, cujo percentual foi de 32,7%. Em relação ao total de bulas analisadas, os beta-lactâmicos (15,0%) e as tetraciclinas (14,1%), após as associações (31,9%), foram as classes com o maior número de formulações veterinárias registradas no CPVS para os animais produtores de alimentos, fato preocupante, pois tais classes são da mesma maneira utilizadas na medicina humana, o que pode favorecer a resistência bacteriana (RUTZ e LIMA, 2001).

Em uma análise mais detalhada da frequência de antimicrobianos por associações e seus respectivos dados percentuais (**Tabela 3**), foi possível observar que uma representação significativa das bulas foi constituída por associações de substâncias de diferentes classes terapêuticas, o que leva a um efeito sinérgico (BISWAS *et al.*, 2007; DURANTE-MANGONI *et al.*, 2009). Ademais, o uso de associação entre dois ou mais princípios ativos com ação antimicrobiana pode resultar em antagonismo ou efeito aditivo. Contudo, Spinosa, Palermo-Neto e Górnjak (2014) relataram que, devido algumas limitações, essa associação deve ser vista com cuidado. Guardabassi, Jensen e Kruse (2010) apontaram também que associações aumentam o espectro de ação de um medicamento e, com exceção da combinação entre sulfonamidas e diaminopirimidinas, as demais poderão ocasionar a seleção de bactérias resistentes, não sendo recomendadas para animais, como nas associações entre penicilinas e aminoglicosídeos, devido seu uso no tratamento de infecções hospitalares no homem ocasionadas por enterococos e estreptococos.

Investigou-se, além disso, o número total de estabelecimentos apresentados no CPVS, quais sejam, 112 empresas. Grande parcela dessas fabricam ou comercializam antimicrobianos de uso veterinário, sendo que para aves, encontrou-se a atuação de 44 empresas e para bovinos e suínos, 59 e 53, nesta ordem. É importante salientar que

tais resultados reforçam o destaque do mercado veterinário destas espécies animais, isto é, 62 estabelecimentos eram voltados a tais animais de produção. Analisando apenas os estabelecimentos que fabricam ou comercializam associações de antimicrobianos, observou-se que no total de 44 empresas daquelas 62, 18 eram voltadas para produtos destinados a aves, 38 para bovinos e 33 para suínos. Vale destacar que, nas **Tabela 2 e 3**, o somatório dos estabelecimentos das diferentes classes de antimicrobianos não representa o total de estabelecimentos, uma vez que um mesmo fabricante/comercializante pode possuir produtos de diferentes classes no seu portfólio de produtos.

A quantificação do comércio de antimicrobianos por classe para animais produtores de alimentos ainda é ausente no Brasil (REGITANO e LEAL, 2010). Kools, Moltmann e Knacker (2008) ao estimarem o uso de antimicrobianos em 25 países da União Europeia, concluíram que as tetraciclinas, os beta-lactâmicos e as sulfonamidas/trimetoprim são as classes mais administradas. Moulin *et al.* (2008) verificaram que na França as classes mais vendidas em medicina veterinária são tetraciclinas, sulfonamidas/trimetoprim, beta-lactâmicos e os aminoglicosídeos, sendo que as primeiras foram responsáveis pela metade das vendas. Já no Reino Unido, a literatura científica relata que as classes mais empregadas em veterinária são: tetraciclinas, sulfonamidas, beta-lactâmicos, macrolídeos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (SARMAH, MEYER e BOXALL, 2006).

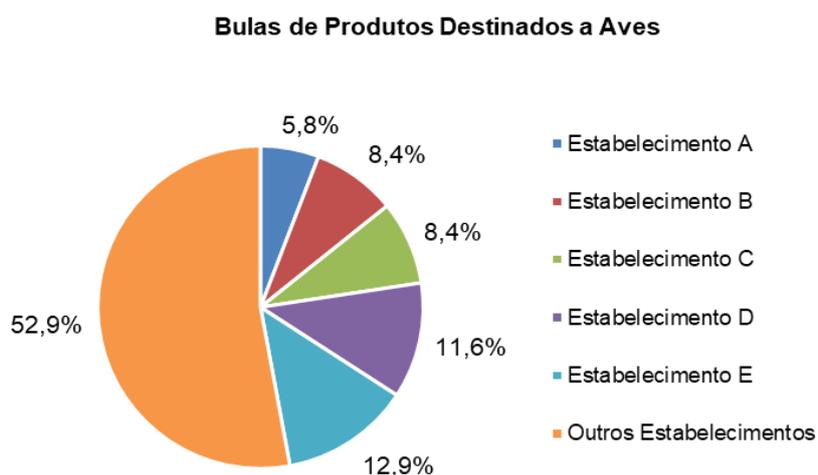
Apesar dos antimicrobianos corresponderem a 14% do faturamento total de produtos comercializados em 2016 no Brasil (SINDAN, 2017a) e serem utilizados em larga escala na pecuária, há ausência de financiamento em pesquisas acerca de informações a usuários desses fármacos, diferentemente dos montantes empregados, por exemplo, no desenvolvimento de novas drogas. Entretanto, esse alto investimento poderá ser em vão caso os usuários não as utilizem de forma correta em virtude da inadequação dos conteúdos presentes nos textos das bulas (SPINILLO e WAARDE, 2011). Talvez seja essa uma das causas contribuintes para a presença de resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal, disponíveis nos resultados dos programas de monitoramento nacionais.

Pelas estatísticas mais recentes divulgadas pelo SINDAN, é possível verificar que o índice para as vendas totais de antimicrobianos é ainda mais relevante se for considerado que, por seguimento animal, a participação de ruminantes em 2016 foi

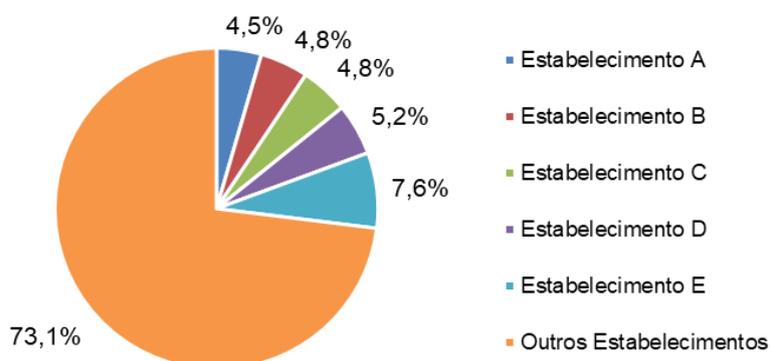
responsável por 55% do faturamento, enquanto para aves e suínos, o resultado foi de 14% e 11%, respectivamente (SINDAN, 2017a). É importante salientar que este panorama pode ser ainda maior, visto que as empresas associadas a esta entidade detêm 80% do mercado veterinário (BRASIL, 2016). Além disso, enquanto as empresas nacionais de menor porte e atuantes em nichos de mercado representam a sua maior parcela, as multinacionais químico-farmacêuticas dominam o faturamento (BRASIL, 2016).

Na **Figura 4**, é possível verificar a distribuição percentual dos estabelecimentos que fabricam ou comercializam produtos com atividade antimicrobiana. Para aves, cinco empresas, representaram juntas, 47,1% do total de bulas avaliadas, ou seja, detiveram quase metade do número de produtos para esta espécie. Em bovinos e suínos, observou-se que este mesmo número de empresas deteve 26,9% e 20,5% dos produtos, nesta ordem. No total, os cinco maiores estabelecimentos em número de produtos, responderam por 25,9% do montante de produtos.

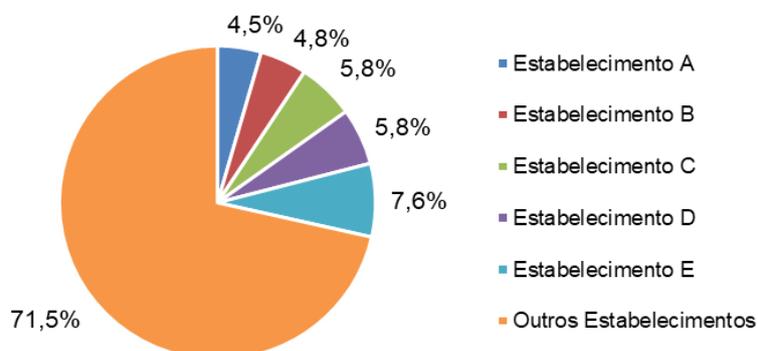
Figura 4. Distribuição das bulas analisadas por estabelecimento fabricante ou comercializante por espécie e total



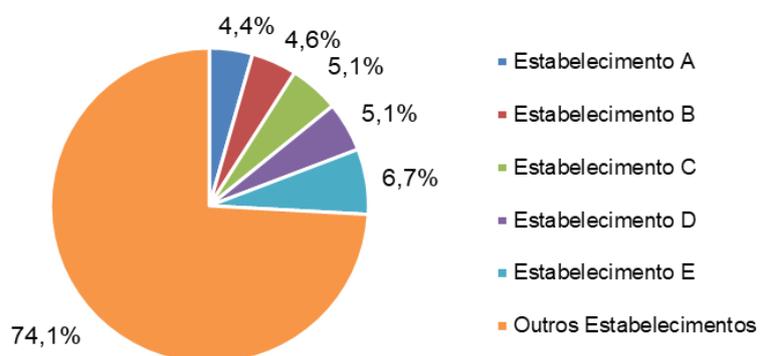
Bulas de Produtos Destinados a Bovinos



Bulas de Produtos Destinados a Suínos



Total de Bulas



5.1.2 Perfil de conformidade em relação aos requisitos regulamentares

Na **Tabela 4** encontram-se compilados os percentuais de C e NC obtidos nas análises dos textos das bulas para cada requisito regulamentado, por espécie e total. Pôde-se constatar que o perfil de conformidade das bulas das diferentes espécies para um mesmo requisito regulamentado não diferiu significativamente ($p > 0,05$). Desta forma, a discussão dos resultados, apresentada a seguir, foi realizada em relação ao total, uma vez que este perfil representou as três espécies consideradas no presente estudo. Por outro lado, quando avaliadas as frequências de C e NC das bulas para os diferentes requisitos numa mesma espécie ou no total, diferenças significativas foram evidenciadas ($p < 0,05$). Nesse caso, a discriminação entre as frequências foi feita pelo estudo dos contrastes pela aproximação à normal *post hoc*, que totalizou 78 contrastes para cada grupo de dados - aves, bovinos, suínos e total.

Tabela 4. Requisitos regulamentados para bulas de produtos de uso veterinário e respectivos percentuais de conformidades e não conformidades, considerando antimicrobianos destinados a diferentes espécies animais e total

Requisito	Aves (n=155)		Bovinos (n=289)		Suínos (n=294)		Total (n=433)	
	%C	%NC	%C	%NC	%C	%NC	%C	%NC
I	100 ^{A,a}	0,0	100,0 ^{A,a}	0,0	100,0 ^{A,a}	0,0	100,0 ^{A,a}	0,0
II	2,6 ^{E,a}	97,4	1,0 ^{E,a}	99,0	2,7 ^{F,a}	97,3	2,1 ^{F,a}	97,9
III	99,4 ^{A,a}	0,6	99,7 ^{A,a}	0,3	99,7 ^{A,a}	0,3	99,8 ^{A,a}	0,2
IV	82,6 ^{C,a}	17,4	77,5 ^{B,a}	22,5	78,9 ^{C,a}	21,1	80,1 ^{C,a}	19,9
V	90,3 ^{B,a}	9,7	81,3 ^{B,a}	18,7	83,3 ^{C,a}	16,7	84,3 ^{B,a}	15,7
VI	0,0 ^{E,a}	100,0	0,0 ^{E,a}	100,0	0,0 ^{F,a}	100,0	0,0 ^{G,a}	100,0
VII	14,8 ^{D,a}	85,2	23,2 ^{D,a}	76,8	19,0 ^{E,a}	81,0	19,4 ^{E,a}	80,6
VIII	85,2 ^{BC,a}	14,8	89,6 ^{B,a}	10,4	89,1 ^{B,a}	10,9	88,0 ^{B,a}	12,0
IX	20,6 ^{D,a}	79,4	31,5 ^{C,a}	68,5	27,2 ^{D,a}	72,8	27,5 ^{D,a}	72,5
X	91,6 ^{B,a}	8,4	86,5 ^{B,a}	13,5	89,5 ^{B,a}	10,5	88,7 ^{B,a}	11,3
XI	0,0 ^{E,a}	100,0	0,0 ^{E,a}	100,0	0,0 ^{F,a}	100,0	0,0 ^{G,a}	100,0
XII	100,0 ^{A,a}	0,0						
Art. 20	0,0 ^{E,a}	100,0	1,4 ^{E,a}	98,6	1,4 ^{F,a}	98,6	1,2 ^{F,a}	98,8

n: número de bulas analisadas; C: conforme; NC: não conforme; Do Decreto nº 5.053 de 2004: I - nome completo do produto (marca mais complemento); II - legenda USO VETERINÁRIO, escrita em destaque; III - descrição dos ingredientes ativos e respectivos quantitativos; IV - indicações detalhadas, quando couber, dos agentes etiológicos e das espécies animais susceptíveis, da finalidade e do uso; V - doses, por espécie animal, forma de aplicação, duração do tratamento e instruções de uso; VI - advertências, precauções, efeitos colaterais, contraindicações, interações medicamentosas e antídotos; VII - condições de armazenamento (temperatura, quando for o caso); VIII - período de carência (quando existir); IX - declaração de venda sob receita veterinária (quando for o caso); X - nome do órgão registrante, número e data do registro; XI - nome, endereço e CNPJ do estabelecimento detentor do registro, ou do representante do importador, ou do distribuidor exclusivo, e do fabricante, mesmo quando terceirizado; XII - nome e número do registro profissional do responsável técnico; Da Instrução Normativa nº 26 de 2009: Art. 20 – informações resumidas sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética do(s) seu(s) insumo(s)

farmacêutico(s) ativo(s). Frequências indicadas por uma mesma letra minúscula na horizontal e por uma mesma letra maiúscula na vertical indicam que as mesmas não diferiram entre si pelo teste de X^2 e na aproximação à normal *post hoc* ($p > 0,05$).

Em relação ao requisito XVI (legenda: "PRODUTO IMPORTADO", em destaque, quando se tratar de produto importado), apenas 0,2% das bulas apresentavam esta informação, mas a análise desses documentos não permitiu que a conformidade do referido requisito fosse avaliada.

No que concerne ao requisito I (nome completo do produto) e ao requisito XII (nome e número do registro profissional do responsável técnico), 100,0% das bulas mostraram-se conformes. Outros itens que obtiveram índices de conformidade elevados foram o III (descrição dos ingredientes ativos e respectivos quantitativos), X (nome do órgão registrante, data e número do registro), VIII (período de carência), V (doses, por espécie animal, forma de aplicação, duração do tratamento e instruções de uso) e IV (indicações detalhadas dos agentes etiológicos e das espécies animais susceptíveis, da finalidade e do uso), visto que 99,8%; 88,7%; 88,0%; 84,3% e 80,1% das bulas atenderam às respectivas exigências.

No tocante ao item XII (nome e número do registro profissional do responsável técnico), 100% das bulas estavam em conformidade. Deste total, 75,1% possuíam médicos veterinários como responsáveis técnicos e 24,9% atribuíram a responsabilidade técnica do estabelecimento ao farmacêutico. Segundo o Decreto nº 5.053 de 2004, em seu capítulo V, para o estabelecimento, a responsabilidade técnica só é exclusiva do médico veterinário nos casos de fabricação de produto biológico e comercialização ou distribuição do produto acabado. Por outro lado, cabe somente ao farmacêutico ou químico industrial a responsabilidade do estabelecimento que fabrique produto farmoquímico. Em ambos os casos, a responsabilidade para o produto deverá ser realizada por esses respectivos profissionais (BRASIL, 2004a).

No entanto, Capanema *et al.* (2007) destacaram que a estrutura produtiva farmacêutica veterinária é igual à humana. Embora possua participação expressiva na indústria farmacêutica (RETTORE, VIRTUOSO e CURTIVO, 2009), pela presente análise dos dados, verificou-se que a atuação do farmacêutico ainda é restrita no setor veterinário. Todavia, tal profissional torna-se um grande aliado, possuindo também competência, capacitação e conhecimento especializado para atuar neste mercado em potencial

expansão, garantidas por meio da Resolução nº 504 de 2009 do Conselho Federal de Farmácia, que regulamenta as atividades desta profissão na indústria de produtos veterinários de natureza farmacêutica. No caso das indústrias que fabricam produtos antissépticos, o Decreto nº 85.878 de 1981 determina as atribuições dos profissionais farmacêuticos que figuram nestes estabelecimentos industriais (BRASIL, 1981; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2009).

Outro requisito que obteve índice de conformidade elevado foi o III (descrição dos ingredientes ativos e respectivos quantitativos), já que 99,8% das bulas atenderam a essa exigência. Trata-se de um tópico importante, pois o princípio ativo identifica a substância principal da formulação e é responsável pelo efeito do medicamento (BRASIL, 2008c). No entanto, cumpre registrar alguns problemas evidenciados nesta análise. Um primeiro ponto a ser observado foi a divergência de informações contidas nos campos “Fórmula” e em “Princípio(s) ativo(s)”, ou seja, para uma mesma bula foi indicado um agente ativo diferente daquele contido na formulação do produto. Outras distorções também foram evidenciadas do ponto de vista farmacotécnico, como ingredientes ativos presentes na formulação, mas não no campo “Princípio(s) ativo(s)” e vice e versa. Além disso, algumas bulas apresentaram uma confusão ao classificar a função de cada ingrediente na formulação, sendo considerada como a substância principal no campo “Princípio(s) ativo(s)” aquela que não o é. Constatou-se ingredientes que não faziam parte da composição do medicamento, mas foram citados no campo “Princípio(s) ativo(s)”. Também foi verificado no campo “Princípio(s) ativo(s)” a inserção da denominação “Outros” para alguns insumos. Neste caso, ficaram indefinidas quais substâncias pertenceriam a esta classificação. Por fim, verificou-se um equívoco entre os termos presentes no campo “Princípio(s) ativo(s)”, sendo observada a classe terapêutica e não o(s) ingrediente(s) ativo(s) presentes na formulação.

Ainda sobre o item III, apesar das legislações vigentes não exigirem a informação sobre a composição qualitativa dos excipientes que, juntamente com o(s) princípios(s) ativo(s), compõem a fórmula do medicamento, considera-se de grande valor tal descrição, a qual é exigida nas bulas de medicamentos para uso humano (BRASIL, 2009b). Como nem todos os excipientes ou veículos são inertes, os mesmos podem causar reações adversas nos indivíduos expostos, sendo necessária, portanto, a utilização dentro dos limites seguros e/ou aceitáveis (SENA *et al.*, 2014; SILVA *et al.*,

2008). Neste sentido, considera-se um ponto importante a ser incluído em uma futura revisão da legislação como forma de auxiliar os profissionais envolvidos na elucidação de tais reações.

Em relação ao requisito VIII, verificou-se que 12,0% das bulas estavam NC. É importante destacar que o período de retirada ou de carência de um medicamento veterinário, consiste no intervalo de tempo necessário para eliminação do ativo, dentro de limites permitidos, após a última administração (BRASIL, 2009a). Seu entendimento é primordial, visto que quantidades residuais nos produtos de origem animal são devidas ao descumprimento das Boas Práticas Veterinárias, sobretudo em relação às informações constantes na bula (BISWAS *et al.*, 2010; RATH, MARTÍNEZ-MEJIA e SCHRODER, 2015). Portanto, embora este requisito não se encontre entre aqueles com maiores percentuais de NC, segundo o presente levantamento, os resultados observados podem ser considerados alarmantes, diante das implicações que a inobservância dessa regra pode provocar no contexto dos resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. Spinosa, Palermo-Neto e Górnjak (2014) afirmaram que a ausência das informações sobre o período de carência para os diversos produtos é consequência do limitado número de dados sobre farmacocinética obtidos para os fármacos nas espécies e condições brasileiras.

Preocupação eminente surge ao constatar-se atribuição de diferentes períodos de carência, para medicamentos injetáveis de empresas distintas, que possuem na formulação os mesmos princípios ativos, como naquelas com associações de antimicrobianos (penicilina G sódica, penicilina G clemisol e diidroestreptomicina) para as quais foram atribuídos os períodos de 28 a 56 dias para o abate e de oito a 27 dias para leite. Situações similares foram evidenciadas no estudo de Netto *et al.* (2005) ao analisarem os rótulos e as bulas dos medicamentos mais utilizados no rebanho leiteiro no Estado do Paraná, envolvendo 255 marcas comerciais e 152 princípios ativos. Esses autores afirmaram que, para uma correta determinação do período de retirada, é fundamental que os estudos sobre resíduos de medicamentos e seus metabólitos sejam fiéis de forma a não observar resíduos acima dos limites seguros. Lees e Toutain (2012) argumentaram, contudo, que embora os princípios ativos sejam iguais, estudos comprovaram que diferentes veículos ou excipientes utilizados na formulação interferem na determinação do período de carência.

Ainda nesta temática, até 2009, para obter registro de um produto veterinário no MAPA, os estabelecimentos se baseavam no Art. 25, parágrafo 1º do Decreto nº 5.053 de 2004 (BRASIL, 2004a), o qual admitia a tomada de referências internacionalmente reconhecidas. Tal fato poderia justificar as divergências evidenciadas em dois medicamentos indicados para o tratamento de mastite. Enquanto uma bula apresentava período de carência para leite e para abate, outra só apresentou para o leite. Em outro produto indicado para bovinos, foram verificados apenas os seguintes dizeres: “Este produto possui período de carência de 28 dias”, sem mencionar se tal prazo se referia ao leite ou abate. Foram constatados, também, produtos que não possuíam período de retirada para todas espécies indicadas. Em várias bulas foram encontradas apenas a frase “Não utilizar o leite para consumo humano antes de decorridas 24 horas. Não abater os animais tratados para consumo humano antes de 5 dias de administração do produto”, ou seja, o mesmo período de carência foi considerado para todas espécies indicadas. De acordo com Spinoso, Palermo-Neto e Górnjak (2014), particularidades de cada espécie em relação à farmacocinética do(s) componente(s) ativo(s) de uma formulação são responsáveis por grandes diferenças nos valores de resíduos de um fármaco. Fato este que impede a generalização, extrapolação ou extensão dos resultados obtidos nos estudos de depleção de resíduos para os animais de produção mais expressivos, ou seja, aves, bovinos e suínos. Além disso, os referidos autores relataram que diversos fatores contribuem para a estipulação do período de retirada, dentre os quais, pode-se citar a dose, a via de administração e a espécie animal. Com a publicação da Instrução Normativa nº 26 de 2009 (BRASIL, 2009a), tornaram-se obrigatórios os estudos para determinação do período de carência. Presume-se que, mesmo após o período de adequação, existam bulas ainda não atualizadas no Brasil. A instituição de diferentes períodos de carência para mesmos princípios ativos pode estar relacionada, ainda, à metodologia escolhida para estudos de depleção de resíduos, de forma que as diferentes metodologias devam ser discutidas e validadas (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014). A importância da realização destes estudos nas condições de uso dos medicamentos é destacada por Spisso, Nóbrega e Marques (2009), visto que podem existir diferenças entre os perfis metabólitos encontrados para distintas raças de animais, oriundas de áreas geográficas de climas tropicais e temperados.

Sendo assim, avaliou-se como positiva a inclusão, por parte dos estabelecimentos, de alertas como: “A utilização do produto em condições diferentes das indicações nessa

bula pode causar a presença de resíduos acima dos limites aprovados, tornando o alimento de origem animal impróprio para o consumo humano” e “O uso deste produto em dosagem diferente da indicada poderá resultar em resíduos violatórios”, os quais estavam presentes em 25,9% e 0,2%, respectivamente, das bulas analisadas. Neste contexto, considerou-se de grande valor não somente a inserção, como também a padronização dessas frases de advertência.

Quanto ao item V (doses por espécie animal, forma de aplicação, duração do tratamento e instruções de uso) 84,3% das bulas apresentaram-se conformes. Entretanto, observou-se em algumas bulas que a dosagem foi definida por quilo de peso vivo, sem destacar a espécie animal neste campo. Tal procedimento de extrapolação de doses, por vezes é discutido, sobretudo para aves, devido às diferenças nas taxas de metabolização entre as espécies (PALERMO-NETO, SPINOSA e GÓRNIAK, 2005). Em outras bulas, não foi informada a duração do tratamento de forma concreta, apenas por meio dos dizeres “Recomenda-se a continuidade do tratamento até 48 horas após o desaparecimento dos sintomas clínicos”. Entende-se que seria necessário um período preestabelecido de tratamento após o qual, persistentes os sintomas, haveria uma reavaliação do diagnóstico pelo médico veterinário, conforme orientado em outras bulas. Além disso, observou-se que as instruções de uso das diferentes formas farmacêuticas são pouco esclarecedoras, pois não descrevem de forma detalhada e clara aos usuários, sobretudo nos medicamentos de aplicação intramamária, onde há maior propensão de contaminação microbiana (BRITO e LANGE, 2005). Talvez essa constatação decorra da concepção da bula como um mero cumprimento do dever legal imposto pelo Estado, ao invés de meio de instrução e orientação dos usuários (SILVA *et al.*, 2000). Faz-se necessária também a disponibilização de informações sobre como proceder quando ocorrer esquecimento das doses, visto que neste caso a concentração plasmática do princípio ativo para se alcançar o efeito terapêutico desejável não será alcançada (BARCELLOS *et al.*, 2009). No caso dos antimicrobianos, estas situações podem contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana (SILVA, 2012).

A resposta terapêutica esperada na administração do produto veterinário está intimamente ligada à dose correta (BRASIL, 2008c). No requisito IV, apesar de 80,1% das bulas estarem conformes, foi observado que nem todas indicações correlacionavam claramente os respectivos agentes etiológicos às espécies animais

suscetíveis e à finalidade. Estas informações são fatores determinantes para nortear o médico veterinário na tomada de decisões precisas e seguras na prescrição do antimicrobiano, conforme a suscetibilidade do agente infeccioso, garantindo tratamento eficaz e adequada orientação.

Embora o requisito X tenha sido considerado adequado para 88,7% das bulas, o requisito XI (nome, endereço e CNPJ do estabelecimento detentor do registro, ou do representante do importador, ou do distribuidor exclusivo, e do fabricante, mesmo quando terceirizado), apesar da regulamentação existente, foi 100,0% NC, uma vez que a totalidade das bulas não apresentou as informações de maneira completa. Tais requisitos são de grande importância, pois estão relacionados com a legalidade e origem do medicamento veterinário. Realmente, trata-se de indicadores preocupantes, visto que o SINDAN estima que 15% de todos os medicamentos veterinários comercializados no Brasil sejam de procedência duvidosa (NEULS, 2014). A ausência dessas informações prejudica, ainda, o canal de comunicação entre o usuário e as empresas que fabricam e comercializam medicamentos veterinários.

Um perfil divergente foi reportado por Cintra (2012) que constatou a presença da razão social e do endereço completo da empresa em todas as 10 bulas de medicamentos para uso humano, analgésicos, com princípio ativo de paracetamol, as quais foram analisadas frente à Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 47 de 2009 (BRASIL, 2009b).

No presente estudo, também foram identificados como requisitos críticos, o Artigo 20 da Instrução Normativa nº 26 de 2009, que trata das informações resumidas sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética, além dos incisos VI (advertências, precauções, efeitos colaterais, contraindicações, interações medicamentosas e antídotos), II (legenda USO VETERINÁRIO, escrita em destaque), VII (condições de armazenamento) e IX (declaração de venda sob receita veterinária) do Decreto nº 5.053 de 2004 (BRASIL, 2004a).

Com relação aos dados de farmacocinética e farmacodinâmica dos antimicrobianos utilizados em aves, bovinos e suínos, do total de bulas analisadas, apenas 1,2% possuíam alguma informação disponível, sendo todas de um mesmo estabelecimento.

Camapum *et al.* (2014) também encontraram problemas em relação à descrição das características farmacológicas em 52 bulas de medicamentos veterinários de diferentes

grupos terapêuticos, totalizando 58,6% de NC. O conhecimento da farmacocinética de um medicamento consiste na maneira mais confiável e menos dispendiosa para determinação da posologia adequada, incluído dose, intervalos de administração, vias de administração, influência da dieta, no caso de administração via oral, e adaptação da posologia para algumas situações, como estados patológicos, entre outros (SPINOSA, PALERMO-NETO, e GÓRNIK, 2014). A importância de se informar na bula as características farmacológicas, de modo completo, é destacada na literatura, visto que tais informações orientam os profissionais na seleção do produto a ser administrado em relação às variáveis envolvidas (BARCELLOS *et al.*, 2009; GONÇALVES *et al.*, 2002). Em uma revisão feita por Lees e Toutain (2012) foram destacadas diferenças no perfil farmacocinético de medicamentos veterinários, incluindo antimicrobianos, em função de idade, gênero, raça e estado de saúde. Tais autores alertaram sobre o impacto destas variáveis não serem consideradas nos estudos de resíduos para propósito de licenciamento de produtos, o que pode comprometer a segurança alimentar, pois interferem na presença de resíduos de fármacos e seus metabólitos em tecidos comestíveis provenientes de animais tratados, apesar de limitações sob aspectos éticos, econômicos e científicos. Sob esta óptica, a forma com que as informações farmacológicas são requeridas na legislação vigente no Brasil, “resumida”, vai de encontro ao que tem sido debatido como ideal na literatura.

Com relação ao requisito II, qual seja, apresentação da legenda USO VETERINÁRIO escrita em destaque, 97,9% dos guias informativos estavam NC. Tal resultado é preocupante e serve como um alerta, visto que a administração de medicamentos veterinários em humanos poderá ocasionar sérios riscos à saúde, pois produtos veterinários normalmente apresentam uma concentração superior de princípio ativo. Em adição, as formulações veterinárias podem conter constituintes diferentes das destinadas a humanos, sobretudo no que diz respeito aos veículos, no caso de preparações líquidas, ou excipientes, nas sólidas (OHI, 2011).

Ainda, acerca da importância desse requisito, outros autores atentaram para a inexistência do período de retirada em formulações de antimicrobianos comercializados para humanos, fato este que não os torna recomendáveis na medicina veterinária. Outro motivo é a especificidade para o tratamento humano de alguns antimicrobianos em razão da natureza e particularidade das indicações (BRITO e LANGE, 2005) o que corrobora para a necessidade dessa informação em destaque, também nas bulas.

Quanto ao item VII, relacionado às condições de armazenamento, 80,6% das bulas estavam em desacordo. Muitas delas apresentavam de forma incompleta a informação, limitando-se apenas a frases do tipo: “Conservar em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz solar, fora do alcance de crianças e de animais domésticos”. Achados semelhantes foram reportados por Gonçalves *et al.* (2002), que encontraram valores de 52,7% de inadequação para as 168 bulas de medicamentos humanos analisadas, envolvendo oito grupos farmacológicos. De acordo com estes autores, cumpre destacar a importância da informação da faixa de temperatura ideal de armazenamento visto que o Brasil possui extensa variação climática. A ausência deste dado, que é estimado por meio de estudos de estabilidade para determinar o prazo de validade, poderá favorecer a ocorrência de alterações no medicamento, com perda da qualidade microbiológica, física e química, comprometendo sua vida útil pela diminuição da efetividade e segurança terapêutica.

Ademais, dependendo das impurezas presentes e dos produtos de degradação formados, tanto a partir dos fármacos quanto dos excipientes, existe um potencial aparecimento de efeitos tóxicos ao consumidor (ANVISA, 2010). Outros autores também destacaram que um medicamento não armazenado de forma correta, mesmo que dentro do prazo de validade, pode estar inadequado ao consumo (VAZ, FREITAS e CIRQUEIRA, 2011). Neste quesito, cumpre também ressaltar a importância do cuidado ao guardar o medicamento em local adequado com o intuito de evitar o uso inapropriado e a ocorrência de intoxicação exógena, principalmente por animais domésticos e crianças (LASTE *et al.*, 2012; RAMOS *et al.*, 2010).

Elevada frequência de NC também foi evidenciada para o requisito IX (72,5%), que trata da declaração de venda sob receita veterinária. Deste percentual, apenas 6,2% apresentam a informação “venda sob prescrição do médico veterinário” escrita em destaque com letra maiúscula conforme o Artigo 21 estabelecido na Instrução Normativa nº 26 de 2009 (BRASIL, 2009a). Apesar da evolução ao longo dos anos em relação à legislação para antimicrobianos, somente é obrigatória a apresentação da prescrição, não sendo necessária a retenção da mesma no momento da compra (BRASIL, 2009a), diferentemente dos medicamentos de uso humano (BRASIL, 2009b). Wannmacher (2012) aponta para o fato de que a prescrição é um importante aspecto da promoção do uso racional de medicamentos, evitando a prática da automedicação. Vale ressaltar o importante papel desempenhado pelo médico veterinário de modo a

garantir a segura administração do medicamento veterinário, sobretudo nos animais de produção, criados coletivamente, situação com uma maior vulnerabilidade a erros na medicação inserida no preparo e no manejo de água ou ração (SPINOSA, PALERMONETO e GÓRNIAK, 2014). Além disso, Cintra (2012) reforça a necessidade de uma bula ser de fácil compreensão, visto que provavelmente o usuário não terá o auxílio do médico veterinário durante a administração do medicamento.

Com relação ao requisito VI foi evidenciado 100% de NC, uma vez que na presente análise foi atribuído NC aos casos em que pelo menos um dos tópicos de um mesmo requisito não foi atendido. Numa análise mais detalhada, puderam ser levantadas algumas informações adicionais indispensáveis ao prescritor e ao usuário. Desta forma, os seis tópicos desse requisito (advertências, precauções, efeitos colaterais, contraindicações, interações medicamentosas e antídotos) foram analisados separadamente. Em relação às advertências, somente 1,4% do total de bulas analisadas foram consideradas C. Dos requisitos interações medicamentosas e efeitos colaterais, apenas 26,6% e 29,8% das bulas mencionaram essas informações, respectivamente. Para antídotos, houve 6,5% de C. Já as precauções e contraindicações estavam presentes em 65,1% e 52,0% das bulas, nesta ordem. Tais valores são baixos, sobretudo ao se considerar que os itens efeitos colaterais, contraindicações e precauções estão entre os mais lidos nas bulas de medicamentos, de acordo com os entrevistados de uma pesquisa realizada por Silva *et al.* (2006).

Além disso, foi evidenciado que algumas empresas mencionaram incorretamente as informações nestes diversos itens, por exemplo, efeitos colaterais, incompatibilidades, período de carência e contraindicações foram tratados no item precauções, além de confusão nas definições de efeito colateral e reação adversa. Tal fato poderia ser solucionado pela própria legislação por meio de uma sistematização, envolvendo as definições destes termos, bem como a estrutura de apresentação dos mesmos, e junção dos itens advertências e precauções, de forma similar ao estabelecido na regulamentação para medicamentos destinados a humanos (BRASIL, 2009b). Observou-se também a necessidade de um detalhamento maior do conteúdo tendo em vista a superficialidade apresentada. Bello, Montanha e Schenkel (2002) apontaram para um suposto interesse por parte da indústria em destacar principalmente as propriedades terapêuticas, em detrimento às demais informações que também deveriam integrar o texto das bulas.

Observou-se, também, a necessidade da revisão de expressões utilizadas nas bulas, elaboradas sem a devida assertividade técnica como no seguinte caso: “Como todo antibiótico apesar da droga ser pouco absorvida no trato gastrointestinal e ser relativamente livre de efeitos colaterais, podem ocorrer fenômenos alérgicos e superinfecções, embora tais ocorrências não sejam comuns”. Em relação às penicilinas, achados na literatura científica revelaram prevalências de hipersensibilidade entre 5% e 10% (JONES, 1999), ou seja, os fenômenos alérgicos não são tão escassos como apresentado no texto da bula. Por outro lado, em animais, não são observados índices na mesma proporção (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014), mesmo assim, não se deve desconsiderar a probabilidade dessa ocorrência. Ainda sobre essa frase de advertência, considera-se efeito colateral como aquele não esperado, seja ele benéfico ou adverso, quando proveniente da utilização de um fármaco em doses terapêuticas (CHOU *et al.*, 2010). É importante destacar a possibilidade de desenvolvimento de uma série de reações adversas associadas ao uso de antimicrobianos, dentre as quais podemos citar a trombocitopenia e a anemia hemolítica (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAK, 2014). Sendo assim, de acordo Volpato, Martins e Mialhe (2009) a qualidade das informações acerca dos medicamentos prescritos é crucial aos usuários.

Ainda no contexto das advertências e precauções, são de grande relevância as informações acerca dos cuidados com a manipulação de antimicrobianos, como a utilização obrigatória e correta de Equipamento de Proteção Individual (EPI) (descrevendo quais itens são necessários) e demais cuidados relacionados à exposição, visando garantir a segurança do usuário e evitar a inalação de partículas e o contato direto com pele e mucosas, principalmente nos casos de altas concentrações de medicamentos ou daqueles com potência elevada (PALERMO-NETO, SPINOSA e GÓRNIAK, 2005). Evidências científicas comprovaram que tais medidas são de grande relevância para a diminuição do aparecimento de bactérias resistentes e de reações alérgicas em indivíduos hipersensíveis (SILVA, 2011; UNITED STATES, 1999). Nas bulas analisadas, foram detectadas as informações relacionadas na **Tabela 5**, as quais não evidenciaram os possíveis riscos à saúde sem a proteção adequada do manipulador.

Tabela 5. Frases relacionadas à utilização de Equipamentos de Proteção Individual presentes nas bulas analisadas e suas respectivas frequências

Frase	Porcentagem (%)
Utilizar equipamento de proteção individual (EPI) durante a manipulação do produto.	1,4
Ao misturar e manipular, use roupas protetoras, luvas impermeáveis e máscaras contra pó. Após a manipulação do produto os manipuladores devem lavar-se totalmente com água e sabão.	0,7
Ao manusear o produto, evitar contato e inalação, bem como usar roupas protetoras, luvas e máscara. Lavar bem as mãos após o manuseio.	0,5
Manipular o produto vestindo roupas protetoras, luvas impermeáveis, óculos de proteção e máscara contra pó.	0,5
Ao misturar e manipular o produto, usar roupas protetoras e luvas impermeáveis. Após a manipulação do produto os operadores devem lavar as mãos com água e sabão.	0,2
Luvas e máscara contra pó devem ser usadas durante o processo de mistura. Os operadores devem lavar-se totalmente após a manipulação do produto.	0,2
Sensibilização da pele pode ser evitada com o uso de luvas de látex.	0,2
Aplique o produto de preferência com luvas.	0,2
Penicilinas podem causar hipersensibilidade (alergia) em pessoas sensíveis essas deverão utilizar luvas para o manuseio seguro do produto.	0,2
A semelhança de todos os aditivos alimentares, devem ser tomadas as precauções necessárias no preparo das rações medicadas, para evitar inalação e contato direto com a pele e/ou mucosas.	0,2
Recomenda-se o uso de luvas de borracha e máscara para o manuseio e aplicação do produto.	0,2
Pessoas que apresentam quadro asmático deverão manipular o produto com cuidado.	0,2
Usar luvas de proteção.	0,2
Manuseie o produto com cuidado de forma a evitar a exposição e tomando todas as precauções recomendadas.	0,2
Utilizar equipamento de proteção individual (EPI) durante a manipulação do produto, como máscara de proteção para poeiras e névoas (P3), luvas resistentes e impermeáveis ao produto e óculos de proteção.	0,2
Evitar a inalação de partículas de poeira e o contato com a pele e mucosas, com o uso de máscaras, luvas e óculos durante a manipulação do produto.	0,2
Ao manipular o produto, o usuário deve adotar precauções a fim de evitar sua aspiração e o contato com sua pele e mucosas.	0,2
Utilizar roupas de proteção, luvas impermeáveis e máscaras contra pó. Após a manipulação, os operadores devem banhar-se com água e sabão.	0,2

Frases	Porcentagem (%)
Deve ser manipulado sob cuidados que incluem: utilização de roupa adequada, luvas, máscaras com filtro anti-pó. Os funcionários devem tomar banho ao final do período de trabalho.	0,2

*Frases transcritas de maneira idêntica ao encontrado nas bulas analisadas.

Ressalta-se, ainda, a importância da informação para o usuário sobre a conduta a ser adotada após a exposição acidental aos antimicrobianos e o desenvolvimento de sintomas que podem comprometer a saúde, como a hipersensibilidade. Tal fato reforça a necessidade de haver sempre à disposição do manipulador o EPI adequado para aquela função, assim como o treinamento sobre a utilização desse equipamento, as medidas de segurança e a necessidade de reportar o acidente ao responsável, bem como as condutas necessárias. Na **Tabela 6** são evidenciadas as frases presentes nas bulas dos medicamentos analisados relacionados a essa temática, bem como sua frequência.

Tabela 6. Frases relacionadas às condutas em caso de exposição acidental aos antimicrobianos presentes nas bulas analisadas e suas respectivas frequências

Frases	Porcentagem (%)
Em caso de contaminação acidental humana, procurar um médico levando consigo a embalagem do produto.	1,4
Em caso de acidentes oculares, lavar os olhos com bastante água por 15 minutos. Em acidentes tópicos, lavar a pele com água e sabão. Retirar a roupa contaminada. Se houver reação alérgica (erupções na pele, urticária, dificuldade respiratória) procurar cuidados médicos.	0,7
Em caso de exposição ocular acidental, lavar os olhos com bastante água por 15 minutos. No caso de exposição acidental da pele, lavar com água e sabão. Retirar a roupa contaminada. Se ocorrerem reações alérgicas (ex. erupções na pele, urticária, dificuldade respiratória), procurar cuidados médicos.	0,5
Se o medicamento veterinário entrar em contato com a pele ou olhos, lavar abundantemente com a água. Em casos de auto-injeção acidental, procurar assistência médica e mostrar o rótulo ao médico.	0,2
Se houver desenvolvimento de sintomas após a exposição ao produto, como erupções cutâneas, deve-se buscar orientação médica levando a bula do produto. Inchaços no rosto, nos lábios ou olhos, ou dificuldade de respirar são sintomas mais graves e exigem atenção médica urgente.	0,2
Em caso de contato acidental com a pele ou dos olhos com o produto, lava-los imediatamente com água e abundância.	0,2
Evitar contato com os olhos e a pele mas, caso ocorra, limpar imediatamente com	0,2

Frase	Porcentagem (%)
água limpa em abundância.	
Em caso de auto injeção acidental, consultar imediatamente um médico e mostrar a bula ou rótulo ao médico.	0,2

*Frases transcritas de maneira idêntica ao encontrado nas bulas analisadas.

Considerando que medicamentos veterinários também são capazes de causar intoxicação, seja por administração incorreta ou acidental (XAVIER, MARUO e SPINOSA, 2008), a instrução acerca dos antídotos disponíveis nas bulas possui grande valor. Assim, o texto das bulas deve contemplar a descrição dos sintomas que evidenciam a superdose, além de instruir em relação às providências preventivas que atenuam as consequências até o atendimento médico (BRASIL, 2009b). Por definição, este procedimento para inativar ou neutralizar o antídoto (XAVIER, MARUO e SPINOSA, 2008) abrange toda intervenção após a toxicose, inclusive os mecanismos de descontaminação (GWALTNEY-BRAND e RUMBEITHA, 2002). Mesmo assim, a presente pesquisa revelou que tão somente 6,5% do total das bulas apresentaram esse subitem. Apesar da sua obrigatoriedade para bulas de medicamentos em uso humano, LYRA Jr *et al.* (2010) apontaram que, dentre as 34 bulas analisadas, 88,2% não disponibilizavam esse dado.

Outra insuficiência observada nas bulas estava relacionada à compatibilidade ou não do tratamento durante a prenhez e lactação/período de carência para leite, sendo que em apenas 14,9% e 85,1%, respectivamente, das bulas de antimicrobianos destinados a bovinos, foram identificadas estas informações. Já para suínos, 13,4% apresentaram orientações sobre a administração na gestação. Medicamentos utilizados na terapêutica no início do período seco, devido a maior concentração, são contraindicados a animais em lactação (BRITO e LANGE, 2005). Resultados do PNCRC referentes às análises de leite bovino realizadas no ano de 2016, demonstraram a presença de resíduos de antimicrobianos acima dos limites recomendados em uma amostra. Alguns autores relataram que fármacos podem difundir-se do sangue para a glândula mamária, sendo excretados no leite, o que pode restringir o seu uso nesses períodos (GROOMS *et al.*, 2015; NERO *et al.*, 2007). Além disso, determinados medicamentos possuem a capacidade de atravessar a barreira placentária e atingir a circulação fetal (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIAC,

2014). Spinosa, Górnaiak e Bernardi (2011) apontaram para o fato de que medicamentos altamente lipossolúveis possuem a habilidade de transpor as barreiras placentárias e repercutir no feto. Também alertaram para a necessidade de ponderação acerca do binômio risco/benefício tanto para a mãe quanto para o feto, havendo a necessidade de administração de fármacos durante a prenhez, tendo em vista os impactos que estes podem provocar no feto, denotando, portanto, a importância de tal conhecimento.

Apesar de extremamente relevante, poucas bulas denotam ênfase às informações sobre o aspecto do medicamento, requisito para o qual foram identificados, em uma análise mais aprofundada, os percentuais relacionados às diferentes frases (**Tabela 7**). Cumpre observar que, na maioria dos casos, as alterações descritas não foram especificadas adequadamente. As bulas deveriam apresentar como referência, a especificação presente no relatório técnico utilizado para o registro junto ao MAPA (BRASIL, 1996), discriminando as características de coloração e demais informações estabelecidas pela empresa (outros aspectos) e, além disso, apresentar as possíveis alterações observadas visualmente como nos atributos de cor, presença de precipitações, de grumos - para suspensões de uso oral, e quebra de emulsões - para semissólidos, que podem ocorrer nos produtos e os seus consequentes impactos ou não na eficácia e aceitação dos mesmos (BONFILIO *et al.*, 2013; BRASIL, 1996; YANO *et al.*, 2014). De acordo com Caldeira, Neves e Perini (2008), a descrição das características organolépticas de um fármaco contribui para a identificação de fármacos com alterações ou falsificados.

Tabela 7. Frases relacionadas às características dos medicamentos presentes nas bulas analisadas e suas respectivas frequências

Frases	Porcentagem (%)
Um possível escurecimento da solução pode ocorrer, o que não implica na perda da qualidade terapêutica do produto.	0,5
O produto pode apresentar separação de fases e ligeiramente amarelado, o que não implica na perda de sua qualidade e eficiência.	0,5
O produto, com o tempo, pode apresentar coloração escura. Esta alteração, entretanto, não modifica sua qualidade.	0,5
O produto pode apresentar separação de fases e ligeiro amarelecimento, o que não implica na perda de sua qualidade e eficiência.	0,2

O produto possui coloração especificada de amarelo a marrom. Quando submetido a altas temperaturas ou após a abertura do frasco, poderá apresentar uma alteração da coloração original, passando de amarelo para tons mais escuros. Foram conduzidos Estudos de Estabilidade a temperatura de 40°C, assim como 06 meses após a abertura do frasco, os quais concluiu-se que o produto, durante o período de validade e as condições de armazenamento estabelecidas em bula, mantém-se dentro dos limites de qualidade para todos os parâmetros especificados (tais como teor de princípio ativo e demais características físico-químicas). Deste modo, o escurecimento do produto não afeta sua qualidade, aplicação, eficácia ou segurança.	0,2
A variação de coloração de esbranquiçado a amarelo castanho não afeta a potência.	0,2
A cor é de amarela a âmbar e pode tornar-se mais escura em frascos parcialmente usados. A cor não afeta a potência ou a segurança do produto.	0,2
A mudança de cor no produto, não altera sua eficácia terapêutica.	0,2
Após o frasco ter sido perfurado e o conteúdo exposto ao ar, a solução pode escurecer, mas a potência do produto permanece inalterada.	0,2
Guardar as embalagens fechadas em local seco e ao abrigo da luz solar, preferencialmente entre 15°C a 30°C, o produto pode escurecer com o tempo, porém sua atividade permanece inalterada.	0,2
Eventual escurecimento do produto não implica em perda de suas características originais.	0,2
A mudança de cor do produto não interfere em qualquer prejuízo da qualidade e eficiência do mesmo.	0,2
O produto pode escurecer com o tempo, porém sua atividade permanece inalterada.	0,2
O eventual escurecimento não interfere na sua eficácia.	0,2
A solução do produto conservada a baixas temperaturas pode apresentar pequenos cristais, facilmente elimináveis mediante ligeiro aquecimento em banho-maria.	0,2

*Frases transcritas de maneira idêntica ao encontrado nas bulas analisadas.

Essas alterações no aspecto podem ser resultado da presença de fatores extrínsecos como a exposição a temperaturas elevadas que aceleram a velocidade de reações químicas de decomposição em medicamentos, alteram a solubilidade de ativos em veículos, propiciam modificações de fase e no pH, desestabilizam suspensões e emulsões, além de evaporar solventes voláteis. Já em baixas temperaturas, poderá ocorrer a precipitação ou cristalização. Se não acondicionados em uma embalagem primária apropriada, compostos sensíveis à luz podem sofrer decomposição em virtude da exposição à radiação ultravioleta. Por sua vez, a exposição ao oxigênio do ar ou a presença de moléculas oxidantes poderão provocar reações de oxirredução, enquanto o contato com o dióxido de carbono atmosférico, poderá diminuir o pH de formulações

e, conseqüentemente, levar à precipitação. Já a contaminação da formulação por micro-organismos, sobretudo as semissólidas e líquidas, pode acarretar instabilidade da mesma. Outro fator importante no processo de degradação dos medicamentos é a umidade, cuja presença ocasiona a geração de compostos hidratados ou a sua solubilização, além de desencadear reações de hidrólise em fármacos sensíveis (MALUTA, 2014; OLIVEIRA e SCARPA, 1999; PALERMO-NETO, SPINOSA e GÓRNIK, 2005; WATERMAN e ADAMI, 2005; YANO *et al.*, 2014). Ademais, fatores como a presença de partículas fora do tamanho ideal, incompatibilidade entre princípios ativos e complicações relacionadas aos excipientes da formulação alteram a suspensibilidade no caso de pó para suspensão injetável (YANO *et al.*, 2014).

São escassas (23,8%) também as recomendações sobre o prazo de validade do medicamento veterinário (estabilidade de utilização) dentro das condições de armazenamento especificadas após a abertura da embalagem primária de frascos para doses múltiplas, dissolução com água, adição à ração ou para suspensões formadas após a reconstituição ou diluição, definidos de acordo com a Instrução Normativa nº 15 de 2005, utilizada para registro de produtos (BRASIL, 2005c). A presença de tais informações nas bulas dos medicamentos veterinários é considerada de grande valor uma vez que, após o medicamento sofrer exposição, manuseio e utilização, pode ocorrer a interferência de fatores de risco que não foram determinados nos estudos de estabilidade, fato este que torna necessária a presença de uma data limite de utilização (BRASIL, 2011d).

Para as formas farmacêuticas líquidas denominadas suspensão, ou seja, constituídas por partículas sólidas dispersas, insolúveis em um veículo líquido (SPINOSA, PALERMO-NETO e GORNIK, 2014) é de grande importância, nas orientações para o preparo, a inserção de informações relativas à necessidade de agitação antes do uso, visto que, para a garantia da exatidão da dose, é necessária uma distribuição uniforme de tais partículas no meio (ALLEN Jr., ANSEL e POPOVICH, 2007). Considerando que 16,9% do total de medicamentos são apresentadas na forma de suspensão ou outras que necessitam de reconstituição com diluente, apenas em 13,6% desses notou-se instruções do tipo: “Agite bem o frasco antes de usar para obter uma suspensão homogênea”. Spinillo, Pavadoni e Lanzoni (2010), ao estudarem a atuação do texto da bula de um antimicrobiano na forma de suspensão oral em relação ao modo de usar, notaram certo grau de dificuldade na sua efetiva execução.

Um ponto importante observado em algumas bulas (3,5%) foi a orientação ao usuário a respeito da necessidade de testes de suscetibilidade antimicrobiana, antes e após tratamento. As orientações identificadas nas bulas e respectivos percentuais encontram-se discriminados na **Tabela 8**. De fato, o diagnóstico *in vitro* do agente infeccioso, também denominado como antibiograma, sempre que viável, deve ser realizado, pois é uma maneira individualizada de se correlacionar suscetibilidade do agente infeccioso à escolha do antimicrobiano apropriado à terapia (BARCELLOS *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2006; TURNIDGE, FERRARO e JORGENSEN, 2007). Além disso, tal avaliação laboratorial é especificada como um dos princípios para uso prudente de antimicrobianos (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014).

Tabela 8. Frases relacionadas às orientações para testes de sensibilidade presentes nas bulas analisadas e suas respectivas frequências

Frase	Porcentagem (%)
A utilização de qualquer antibiótico deverá preferencialmente ser previamente confirmada através de prova de sensibilidade adequada.	0,7
Desde que o tratamento seja prescrito e acompanhado por um médico veterinário e que a prescrição seja validada por um teste de sensibilidade bacteriana (antibiograma).	0,7
Realizar o exame bacteriológico 3 semanas após o último tratamento para confirmação da cura da mastite. O exame bacteriológico do leite é o melhor método para evidenciar se a mastite foi realmente curada.	0,7
O exame bacteriológico do leite constitui a melhor evidência de que a mastite foi realmente curada.	0,7
Sempre que possível, o produto somente deve ser utilizado após o teste de suscetibilidade.	0,5
Para se evitar o surgimento de resistência, preferencialmente, efetuar testes de sensibilidade à doxiciclina.	0,2
Para se evitar o surgimento de resistência bacteriana, utilizar o produto preferencialmente após efetuar testes de sensibilidade ao florfenicol.	0,2
Recomenda-se a realização de teste de sensibilidade bacteriana antes do início do tratamento.	0,2
Sempre que possível, administração de fluorquinolonas deve ser baseada em testes de sensibilidade.	0,2
Não aplicar em casos com histórico ou com antibiogramas que evidenciem cepas de bactérias resistentes as tetraciclina.	0,2
O tratamento prescrito seja validado por um teste de sensibilidade bacteriana (ANTIBIOGRAMA).	0,2

Frase	Porcentagem (%)
A utilização de qualquer antibiótico deverá preferencialmente ser previamente confirmada através de prova de sensibilidade adequada.	0,7
Desde que o tratamento seja prescrito e acompanhado por um médico veterinário e que a prescrição seja validada por um teste de sensibilidade bacteriana (antibiograma).	0,7
Realizar o exame bacteriológico 3 semanas após o último tratamento para confirmação da cura da mastite. O exame bacteriológico do leite é o melhor método para evidenciar se a mastite foi realmente curada.	0,7
O exame bacteriológico do leite constitui a melhor evidência de que a mastite foi realmente curada.	0,7
Sempre que possível, o produto somente deve ser utilizado após o teste de suscetibilidade.	0,5
O exame bacteriológico do leite deve ser realizado três semanas após o tratamento, para evidenciar se a mastite foi curada.	0,2
O uso do produto deve ser baseado em testes de susceptibilidade e considerando-se as políticas oficiais e locais para o uso de antimicrobianos.	0,2
A prescrição deve ser acompanhada de um teste de sensibilidade bactericida (antibiograma).	0,2

*Frases transcritas de maneira idêntica ao encontrado nas bulas analisadas.

A respeito das interações medicamentosas, foi constatado baixo número de bulas em conformidade com este tópico de informação técnica (26,6%). Mesmo para bulas consideradas conformes quanto ao atendimento deste requisito, foram identificadas informações discrepantes, sinalizando para uma necessidade de revisão periódica da literatura e, conseqüentemente, das bulas. Como exemplo, uma bula analisada com data de registro no MAPA de 1986, cujo princípio ativo é clortetraciclina, dispôs dos seguintes dizeres: “Não existe na literatura nenhuma citação de incompatibilidade do medicamento com qualquer outro composto utilizado na alimentação ou nos tratamentos fornecidos aos animais”. Já para outro produto com registro em 2012 e com o ativo da mesma classe das tetraciclina, o mesmo fabricante apresentou a seguinte informação “A absorção da doxiciclina pode ser afetada pela presença de hidróxido de alumínio, bicarbonato de cálcio, sais de cálcio e magnésio e preparações de ferro na ração e também quando associado a preparações vitamínicas que contenham esses minerais na fórmula”. Outras empresas também relataram essa interação por meio de frases como: “Não é recomendada mistura do produto com outras preparações contendo sais de cálcio, ferro ou alumínio, o que pode levar à precipitação de cristais” e “Durante a administração do produto, recomenda-se usar o

mínimo de cálcio na dieta, conforme recomendação nutricional do NRC (National Research Council) das diferentes espécies”. Na literatura, também foi reportado que a absorção de tetraciclinas pode ser afetada e, conseqüentemente, ter a diminuição do seu efeito terapêutico na presença de antiácidos, catárticos e vitaminas, pois este fármaco possui a capacidade quelação com metais, como o cálcio, magnésio, alumínio, ferro e zinco, gerando um complexo insolúvel (MARTINS e TEIXEIRA, 2014; SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014).

Cabe destacar que as legislações estudadas não estabelecem nenhum parâmetro obrigatório para bulas de desinfetantes. Para o licenciamento e renovação, a empresa deve fornecer informações a respeito do produto como as presentes no Artigo 10 da IN nº 26 de 2009, quais sejam: “No modo de usar do desinfetante de uso veterinário, deve ser indicado, para cada caso, as diluições, o tempo de atuação eficaz, o local e o modo de aplicação, as limitações de emprego e os fatores interferentes” (BRASIL, 2009a). Diante dos vários fatores que podem afetar sua eficácia, tais instruções são essenciais à garantia do uso correto, contribuindo para a manutenção da saúde e reduzindo o risco de aparecimento de doenças, melhorando o ganho de peso e diminuindo o número de aves condenadas no abate (BRASIL, 1990; PALERMO-NETO, SPINOSA e GÓRNIK, 2005).

Pouca atenção tem sido dispensada em relação ao descarte de medicamentos. Sabe-se que aquele efetuado de forma incorreta, possui como consequência o impacto ambiental, representado pela contaminação dos solos e das águas, uma vez que tais compostos não são removidos pelos sistemas de tratamento de esgoto (AWAD *et al.*, 2010; PONEZI, DUARTE e CLAUDINO, 2006; ZAPPAROLI, CAMARA e BECK, 2011). Por se dispersarem com facilidade, esses contaminantes químico-farmacêuticos podem interferir negativamente, causando desequilíbrios sobre os ecossistemas e o ser humano (ARNOLD *et al.*, 2013; SANTOS, 2010). Essa questão ainda ganha contornos maiores na situação dos antimicrobianos, visto que a resistência bacteriana em ambientes aquáticos é um efeito preocupante, colocando em risco a saúde pública (BAQUERO *et al.*, 2008). Capleton *et al.* (2006) reportaram que, devido ao uso intenso em criações de animais do Reino Unido e à possibilidade de contaminação do meio ambiente, os princípios ativos com atividade antimicrobiana, dentre eles amoxicilina, benzilpenicilina, trimetoprim e sulfadiazina são tidos como prioritários em estudos de monitoramento ambiental. Uma resposta a essa problemática seria a implantação do

sistema de logística reversa (PARANÁ, 2012), onde os estabelecimentos que comercializam produtos de uso veterinários tenham a obrigação de receber a sua devolução, assim como de suas embalagens, promovendo a destinação final apropriada. De acordo com Falqueto *et al.* (2010) uma alternativa seria a incineração.

Entende-se que essas informações como frases de advertência nas bulas dos medicamentos contribuiriam para seu uso racional (GERAGE, 2016). Na **Tabela 9**, são listadas as recomendações dispostas nos guias informativos analisados, bem como suas frequências. Entretanto, além de escassas, algumas foram errôneas, como a indicação do descarte no lixo comum ou o aterro no ambiente, enquanto outras foram superficiais. Silva, Abjaude e Rascado (2014) relataram que a insuficiência do tratamento deste tema, tanto nas bulas quanto nas mídias, ocasiona o descarte inadequado.

Tabela 9. Frases relacionadas às orientações para descarte de medicamentos presentes nas bulas analisadas e suas respectivas frequências

Frase	Porcentagem (%)
Não reutilizar as embalagens vazias.	2,3
Destruir as embalagens vazias.	1,4
Não reaproveitar embalagens vazias, estas devem ser descartadas corretamente, queimadas (incineradas) ou enterradas longe de fontes de água, para não poluir o meio ambiente.	1,2
Qualquer produto veterinário não utilizado ou material residual derivado de tal produto deve ser descartado de acordo com as exigências locais.	0,9
O descarte do produto ou de suas embalagens vazias deve ser feito conforme a legislação ambiental vigente.	0,7
As embalagens vazias devem ser enterradas ou queimadas. Não jogar em rios ou lagos. Produto tóxico para peixes e alguns organismos aquáticos.	0,5
As sobras e embalagens vazias devem ser acondicionadas em recipientes lacrados e descartados de forma seguir evitando contaminação do meio ambiente.	0,5
Descartar os injetores vazios ou com produto não utilizado de forma segura para o meio ambiente.	0,5
Descartar as embalagens vazias convenientemente.	0,5
Não reutilizar as embalagens vazias, descartá-las conforme legislação vigente.	0,2
Inutilizar e enterrar a embalagem após seu uso.	0,2
Após o uso a embalagem do produto poderá ser descartada juntamente com o lixo doméstico.	0,2

Frase	Porcentagem (%)
Restos de produtos e de embalagens devem ser descartados conforme preconizado na legislação vigente. Não jogar em rios ou lagos.	0,2
Não queimar o frasco vazio. Não perfurar. Proibida a reutilização do frasco.	0,2
Não descartar as embalagens vazias no meio ambiente.	0,2
Guardar o produto nas embalagens originais, restos do produto e embalagens vazias, eliminar com segurança evitando contaminar o meio ambiente.	0,2
Não reutilizar as embalagens usadas, que devem ser descartadas através da incineração.	0,2
Após a utilização do produto inutilize as embalagens vazias. Não use para outros fins.	0,2
Descartar os frascos vazios ou com restos de produto não utilizado de forma segura para o ambiente.	0,2
Descarte o recipiente vazio: Não reutilizar.	0,2

*Frasas transcritas de maneira idêntica ao encontrado nas bulas analisadas.

Tal cenário pode ser justificado pela inexistência de legislação regulatória acerca do descarte no âmbito residencial/doméstico. Por ser considerado um lixo comum, gerado após a entrega e utilização do medicamento pelo produtor, os eventuais resíduos provenientes de medicamentos descartados, não se enquadram na Resolução da Diretoria Colegiada nº 306 de 2004 e na Resolução nº 358 de 2005, da ANVISA e do CONAMA, respectivamente, que restringem as responsabilidades sobre os resíduos e o gerenciamento dos mesmos nos serviços de saúde (BRASIL, 2004d, 2005d; EICKHOFF, HEINECK e SEIXAS, 2009; MEDEIROS, MOREIRA e LOPES, 2014).

Observou-se, ainda, a falta de harmonização em outras questões ainda não regulamentadas, tornando necessária uma maior padronização. Spinillo, Padovani e Lanzoni (2010) apontaram para esta constatação e relataram que a omissão da legislação potencializa a negligência por parte das indústrias. Sendo assim, notou-se no presente estudo que algumas bulas apresentaram todas as informações em itálico, outras tinham praticamente todo conteúdo em negrito, alguns parágrafos foram escritos com letras maiúsculas, outros com minúsculas, o emprego de espaçamento entre os diferentes itens também não era harmonizado, dentre outras. Problemas de tipografia e diagramação semelhantes, também foram observados por Silva *et al.* (2006) em uma análise da situação das bulas de medicamentos humanos antes da legislação vigente, normatizada em 2009 pela Resolução da Diretoria Colegiada nº 47 (BRASIL, 2009b).

Os achados do presente estudo são explicados pela ausência de uniformidade no tipo e tamanho da letra que comprometem a legibilidade do conteúdo da bula, assim como a linguagem técnica de difícil compreensão para os usuários em geral, os quais podem ocasionar possíveis erros na utilização do medicamento em virtude da má compreensão e interpretação das informações (PADOVANI, SPINILLO e MIRANDA, 2008; PAULA *et al.*, 2009; SPINILLO, PADOVANI e LANZONI, 2009).

Vale ressaltar que, conforme relatado por Dickinson e Raynor (2003), os conteúdos necessários à compreensão dos consumidores podem diferir dos conhecimentos técnicos e farmacológicos de interesse aos profissionais envolvidos. Além disso, na presente pesquisa, foram verificados erros de ortografia, falta de adequação às regras de nomenclatura científica normalizadas para gêneros e espécies e incorreção nas unidades de medidas de acordo com os padrões internacionais ou até mesmo ausência de unidade. Verificou-se também que foram apresentados alguns produtos que estão fora de linha e, portanto, não mais são produzidos ou comercializados no Brasil.

Estudos revelaram discrepâncias entre o grau de escolaridade dos produtores rurais brasileiros. No Estado da Paraíba, 11% dos entrevistados eram analfabetos, 9% possuíam o primário completo e 64% incompleto (MOURA, 2009). Outros valores semelhantes foram encontrados para produtores no Estado do Piauí, caracterizando 91% sem formação em agropecuária e 78% com ensino fundamental incompleto (BEZERRA *et al.*, 2013). Já em Minas Gerais, os dados referentes à aplicação de um questionário em 1.289 propriedades rurais de 555 municípios, identificaram baixa escolaridade dos pecuaristas, onde 38,8% possuíam o primeiro grau incompleto, 24,5% o primeiro grau completo, 15,6% o segundo grau completo e apenas 11% o terceiro grau (DELGADO *et al.*, 2009). Caselani (2014) evidenciou que tal constatação pode impactar na capacidade de avaliação dos riscos das ações dos produtores. Além disso, Wolf *et al.* (2007) observaram, em usuários de baixo letramento, um elevado índice de equívocos na interpretação das bulas de medicamentos. Sendo assim, em uma revisão sistemática, Volpato, Martins e Mialhe (2009) notaram que as ilustrações aliadas aos comandos textuais proporcionaram uma compreensão mais satisfatória destes usuários de baixa escolaridade, ao passo que a sua ausência comprometeu a execução das tarefas de uso (SPINILLO, PAVADONI e LANZONI, 2010).

Por outro lado, os dados levantados no Diagnóstico da Pecuária de Corte em Minas Gerais, região com o segundo maior rebanho do país, realizado pela Federação da

Agricultura e Pecuária do Estado de Minas Gerais (FAEMG), nas principais regiões de criação de gado de corte, mostraram uma melhora no nível de escolaridade, já que, em uma amostra de pecuaristas de 130 propriedades, 19,5% completaram o ensino fundamental, 28,1% o ensino médio completo, 44,5% a graduação e 7,8% a pós-graduação, índices diferentes dos já previamente relatados no parágrafo anterior (FEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PPECUÁRIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS, 2016). Maior nível de escolaridade, também foi observado com produtores no Estado do Mato Grosso do Sul onde Fernandes e Prato (2010) revelaram que a maioria dos entrevistados (77,7%) apresentaram ensino superior ou médio completo.

Aliado a tais achados, sobretudo nos pequenos produtores com baixa escolaridade, foi verificada a prática da aquisição de medicamentos sem assistência de um médico veterinário, muitas vezes pautada na experiência oriunda da atividade e/ou por estímulo de balconistas (KORB *et al.*, 2011; LEITE *et al.*, 2006; QUESSADA *et al.*, 2010; SOLANO *et al.*, 2000). Neste caso, uma provável justificativa seria a dificuldade de acesso a um profissional capacitado (AQUINO, 2008) e a ausência de orientação, (BRAIOS *et al.*, 2013), como a causa do desconhecimento a respeito dos perigos da sua utilização, do uso abusivo e, conseqüentemente, dos riscos de tal prática. Esta informação preocupa, pois na pecuária os medicamentos veterinários são administrados por conta própria dos proprietários e tratadores (BRITO, 2006), o que torna corriqueiros os problemas relacionados aos medicamentos, acarretados pela prescrição sem conhecimento técnico (LEITE *et al.*, 2006; QUESSADA *et al.*, 2010).

Isto vai de encontro ao entendimento do uso responsável de produtos veterinários, conceito este que, segundo Rodríguez *et al.* (2010), abrange o emprego de substâncias químicas em animais apenas sob prescrição veterinária, além da administração de acordo com as especificações da bula. Tal fato reforça a necessidade de obter por meio das bulas informações legíveis como auxílio para tomada de decisões precisas e seguras. De acordo com o Decreto nº 5.053 de 2004, Artigo 124 é de responsabilidade do usuário o uso indevido do produto veterinário já que “Quando ficar comprovado o uso indevido do produto, pelo requerente ou usuário, contrariando as recomendações para seu emprego, contidas na rotulagem ou na prescrição do médico veterinário, sujeita-se o adquirente ou o usuário às cominações do Código Penal” (BRASIL, 2004a).

Também foi realizada a avaliação do perfil de conformidade das bulas em função dos diferentes requisitos regulamentados, considerando diferentes períodos de tempo, ou

seja, antes e após a publicação do Decreto nº 5.053 de 2004 (BRASIL, 2004a). Desta forma, as frequências de C e NC foram estimadas para as bulas cujos registros eram do período de 1944 a 2003 (n=324) e posteriores a 2004 (n=61).

Conforme detalhado na **Tabela 10**, percebeu-se um perfil similar de C e NC para os diferentes requisitos, quando comparados os períodos anterior e posterior à publicação da legislação atualmente vigente ($p > 0,05$), exceto para o requisito VII (condições de armazenamento) e o Artigo 20 da Instrução Normativa nº 26 de 2009, que apresentaram frequências de C e NC significativamente diferentes ($p < 0,05$), sendo maiores as frequências de C após a publicação da legislação. Tais achados sinalizaram que não houve tomada de ações relevantes por parte dos estabelecimentos produtores no sentido de adequar as bulas de medicamentos antimicrobianos veterinários (BRASIL, 2004a, 2009a).

Tabela 10. Requisitos regulamentados para bulas de produtos de uso veterinário e respectivos percentuais de conformidades e não conformidades, considerando o total de antimicrobianos, em período anterior e posterior à publicação da legislação vigente

Requisito	1944 - 2003 (n=324)		2004 - 2015 (n=61)	
	%C	%NC	%C	%NC
I	100,0 ^a	0,0	100,0 ^a	0,0
II	2,5 ^a	97,5	1,6 ^a	98,4
III	99,7 ^a	0,3	100,0 ^a	0,0
IV	78,1 ^a	21,9	83,6 ^a	16,4
V	84,0 ^a	16,0	88,5 ^a	11,5
VI	0,0 ^a	100,0	0,0 ^a	100
VII	17,6 ^b	82,4	36,1 ^a	63,9
VIII	88,9 ^a	11,1	83,6 ^a	16,4
IX	31,5 ^a	68,5	19,7 ^a	80,3
X	100,0 ^a	0,0	100,0 ^a	0,0
XI	0,0 ^a	100,0	0,0 ^a	100,0
XII	100,0 ^a	0,0	100,0 ^a	0,0
Art. 20	0,0 ^b	100,0	8,2 ^a	91,8

n: número de bulas analisadas; C: conforme; NC: não conforme; Do Decreto nº 5.053 de 2004: I - nome completo do produto (marca mais complemento); II - legenda USO VETERINÁRIO, escrita em destaque; III - descrição dos ingredientes ativos e respectivos quantitativos; IV - indicações detalhadas, quando couber, dos agentes etiológicos e das espécies animais susceptíveis, da finalidade e do uso; V - doses, por espécie animal, forma de aplicação, duração do tratamento e instruções de uso; VI - advertências, precauções, efeitos colaterais, contraindicações, interações medicamentosas e antídotos; VII - condições de armazenamento (temperatura, quando for o caso); VIII - período de carência (quando existir); IX - declaração de venda sob receita veterinária (quando for o caso); X - nome do órgão registrante, número e data do registro; XI - nome, endereço e CNPJ do estabelecimento detentor do

registro, ou do representante do importador, ou do distribuidor exclusivo, e do fabricante, mesmo quando terceirizado; XII - nome e número do registro profissional do responsável técnico; Da Instrução Normativa nº 26 de 2009: Art. 20 – informações resumidas sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética do(s) seu(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s). Frequências indicadas por uma mesma letra minúscula na horizontal indicam que as mesmas não diferiram entre si pelo teste de χ^2 e na aproximação à normal *post hoc* ($p > 0,05$).

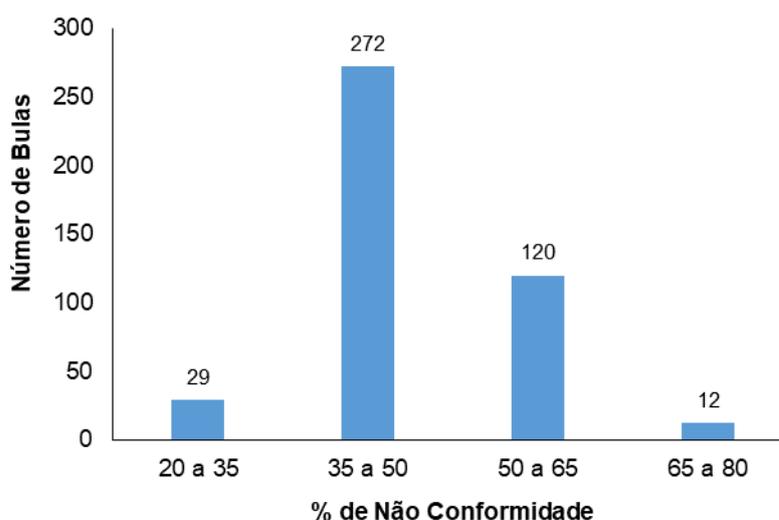
5.1.3 Perfil de conformidade em relação às bulas analisadas

No histograma apresentado na **Figura 5** encontra-se ilustrado o perfil de NC para as 433 bulas analisadas.

O uso racional de medicamentos pressupõe a existência de dados fundamentados cientificamente que abordem as vantagens e desvantagens dos produtos de uso farmacêutico (BARROS, 2004). Todavia, de acordo com a **Figura 5**, percebeu-se que a maioria das bulas dos produtos veterinários analisados ($n=272$; 62,8%) apresentou de 35% a 50% de NC de acordo com a legislação pertinente em vigor. Observou-se, ainda, que 120 (27,7%) bulas se enquadraram no intervalo de 50% a 65% de NC e 12 (2,8%) tiveram de 65% a 80% de NC, de forma que 93,3% dos documentos orientativos avaliados apresentaram mais que 35% de NC.

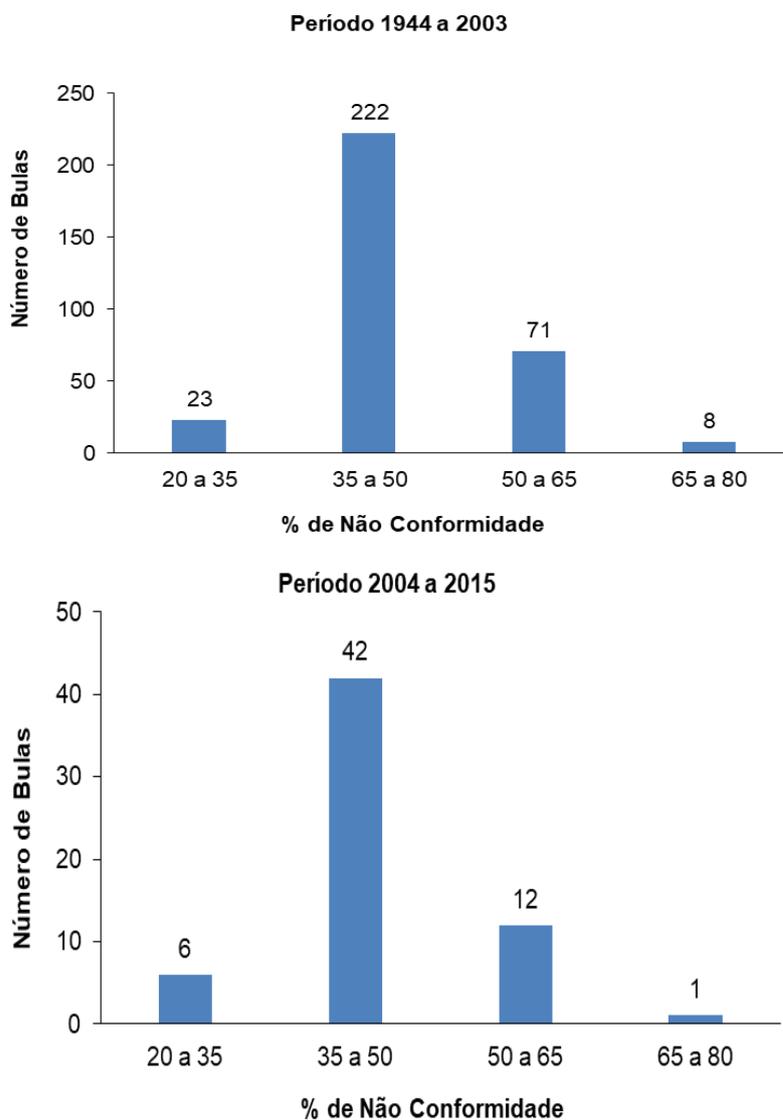
Somente 29 (6,7%) bulas tiveram percentuais de NC entre 20% e 35% e nenhum produto apresentou percentuais inferiores a 23,1% de NC. Sendo assim, nenhum produto atingiu o valor ideal de 100% de C em relação aos critérios estabelecidos pela legislação vigente. Em contrapartida, nenhum produto apresentou 100% de NC. A partir dos dados, o maior percentual de NC encontrado por produto foi de 76,9%.

Figura 5. Histograma de distribuição de frequência das bulas analisadas em função do percentual de não conformidades (NC)



Seguindo o mesmo raciocínio empregado na análise do perfil de conformidade por requisito, foram selecionadas do total de bulas aquelas que apresentaram registro no MAPA até o ano de 2003 ($n=324$) e após 2004 ($n=61$) (**Figura 6**). No primeiro período, a maioria das bulas dos produtos veterinários analisados ($n=222$; 68,5%) apresentou de 35% a 50% de NC de acordo com a legislação pertinente em vigor. Observou-se, ainda, que 71 (21,9%) bulas se enquadraram no intervalo de 50% a 65% de NC e oito (2,5%) tiveram de 65% a 80% de NC, de forma que quase 93%, apresentaram mais que 35% de NC. Para o período a partir de 2004, de acordo com os mesmos critérios aplicados anteriormente, os resultados sobre o perfil de NC das bulas assemelhou-se àquele obtido nas análises supracitadas, ou seja, 68,9% ($n=42$) se enquadraram entre 35% a 50% de NC, 19,7% ($n=12$) entre 50% e 65%, 9,8% ($n=6$) no intervalo de 20% a 35% e, por fim, 1,6% ($n=1$) encontraram-se na faixa de 65% a 80% de NC. Contrariando as expectativas, apesar da obrigatoriedade, os índices estimados não corroboraram uma adequação às novas legislações.

Figura 6. Histograma de distribuição de frequência de bulas analisadas em função do percentual de não conformidades (NC), em período anterior e posterior à publicação da legislação vigente



Apesar da relevância, pesquisas científicas desenvolvidas no Brasil, relacionadas à análise crítica das bulas de medicamentos veterinários frente às legislações vigentes, são escassas, centralizadas nas bulas impressas em detrimento aos conteúdos digitais. Diante dessa lacuna, não foi encontrado nenhum estudo que relacione este número de fármacos utilizados nos animais de produção, como o descrito neste estudo. Camapum *et al.* (2014), ao confrontarem as informações de 52 bulas de diversos grupos farmacológicos, em relação a 16 itens do Decreto nº 5.053 de 2004 (BRASIL, 2004a), relataram que a maioria se apresentou insatisfatória, fato este que compromete sua função informativa. Nesse sentido, Gonçalves *et al.* (2002) estudaram 168 bulas de medicamentos de uso humano conforme as disposições da Portaria SVS nº 110 de

1997, vigente a época do estudo, e verificaram inadequações em relação às informações aos pacientes para 91,4% das bulas. Já em relação às informações técnicas, o percentual de NC foi de 97,0%. Nesse aspecto, Lyra Jr *et al.* (2010) também evidenciaram descumprimento normativo pela ausência de informações como a via de administração, modo de uso e superdose nos textos contidos em 68 bulas de anti-hipertensivos, de acordo com a Portaria nº 110 de 1997 e Resolução da Diretoria Colegiada nº 140 de 2003. Nestes trabalhos, os autores citaram a influência da falta de fiscalização pelos respectivos órgãos responsáveis. Além disso, a informação deficiente é entendida como uma irregularidade do produto (PINTO, 2013), tal fato é preocupante, pois um estabelecimento fabricante ou comercializante de medicamentos veterinários, não cumpriu o dever de informar adequada e claramente na bula todas as exigências legais, acarretando em um risco ao direito à informação, conforme o Artigo 6º, Inciso III do Código de Defesa do Consumidor (BRASIL, 1990).

Cada bula eletrônica dos medicamentos veterinários comercializados nacionalmente contém a seguinte frase: “Declaramos para os devidos fins que todas as informações prestadas aqui são de inteira e exclusiva responsabilidade do proprietário do produto” e, de acordo com o *website* do SINDAN (SINDAN, 2017b), a atualização da edição eletrônica do Compêndio de Produtos Veterinários ocorre constantemente pelas empresas associadas ou não associadas, assim como a revisão pela referida entidade. Por outro lado, os dados da presente pesquisa revelaram que um quantitativo elevado de bulas não está em conformidade com as legislações vigentes (BRASIL, 2004a, 2009a).

Embora não haja qualquer preceito legal que regule as informações das bulas publicadas por meio eletrônico ou sua identidade material em relação àquelas impressas que acompanham os medicamentos, a internet constitui um dos meios mais importantes de acesso à informação (BARROS, 2004), potencializado pela alternativa de acesso em dispositivos móveis. Isso também reflete uma tendência mundial de economia no consumo de papel como forma de uso consciente dos recursos naturais e de preservação do meio ambiente (HAMMERSCHMIDT, 2014). Nesse sentido, o CPVS, disponível pelo *website* e pelo aplicativo CPVS/SINDAN, totalizou 21.914 consultas no mês maio, 20.621 em junho e 20.790 em julho de 2017, totalizando 6.130.536 no acumulado de acessos a bulas em geral (SINDAN, 2017b), demonstrando ser uma significativa fonte de consulta no país. Então, considerando a

significância deste Compêndio como fonte de consulta *online* e acesso rápido a informação pública pelos usuários, além de auxílio na tomada de decisão para médicos veterinários e demais profissionais atuantes nesta área, bem como o possível impacto acarretado por suas informações, é de extrema relevância que o conteúdo deste canal de comunicação seja confiável e seguro a fim de contribuir para o uso racional de medicamentos. Tal panorama é agravado pelo fato de não serem disponibilizadas pelo MAPA informações completas e atualizadas acerca dos medicamentos veterinários registrados no país e respectivas bulas.

Vidotti (2000) destaca que as informações gerais relativas a um fármaco são tão fundamentais quanto aquelas acerca do seu princípio ativo, reforçando o seu impacto na forma de utilização. Por outro lado, alguns autores destacam que, sobretudo nos países em desenvolvimento, há dificuldades em se obter informações confiáveis e recentes sobre os medicamentos de uso veterinário, em especial os antimicrobianos (COMPANYÓ *et al.*, 2009; HOFF, 2008).

5.2 LEVANTAMENTO HISTÓRICO DOS PROGRAMAS NACIONAIS DE CONTROLE DE ANTIMICROBIANOS EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL

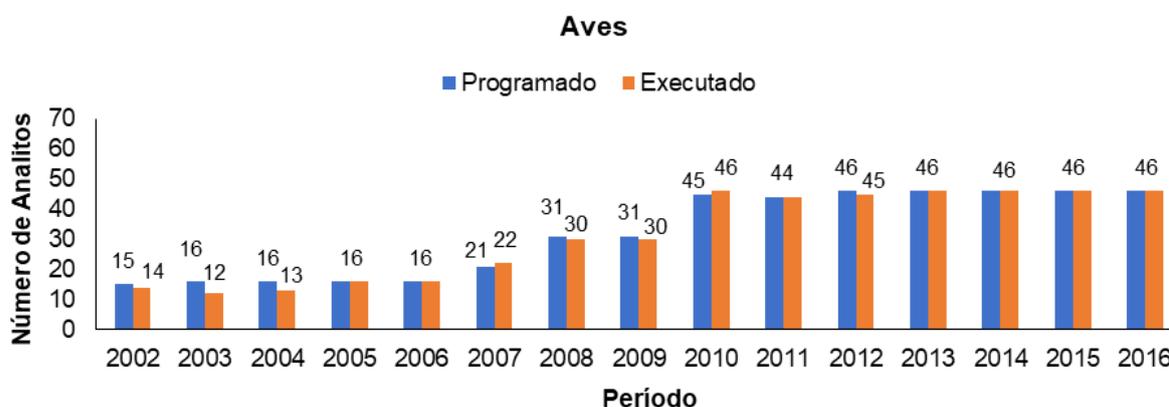
A dinâmica existente entre os Estados e a exportação de alimentos foi modificada pelo aumento crescente tanto da demanda quanto da própria comercialização, além dos efeitos decorrentes das grandes escalas de produção. Nesse sentido, a expansão da participação brasileira no agronegócio mundial iniciou em 2003, partindo de 4,6% em 2002 (BRASIL, 2013c) para 8,7% em 2016, de acordo com a última edição da publicação “Intercâmbio Comercial do Agronegócio” (BRASIL, 2018). Tal incremento está ligado à evolução da capacidade do país no aspecto produtivo, bem como na exportação de bens, e tornou necessária a implementação de novas práticas nos laboratórios nacionais, diante das crescentes exigências, acerca de segurança alimentar, por parte dos países importadores. Por isso, atribuiu-se a remodelagem laboratorial promovida pelo governo nacional às novas disposições do comércio exterior (MAURICIO e LINS, 2012).

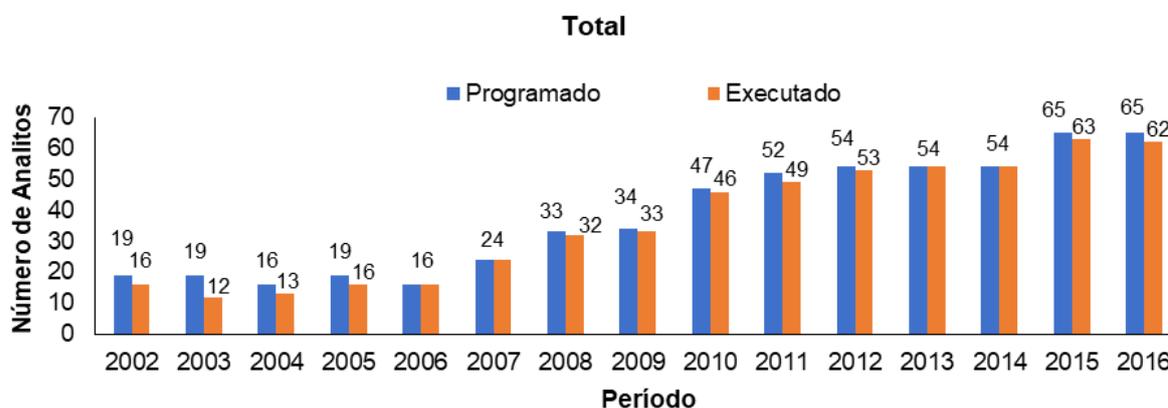
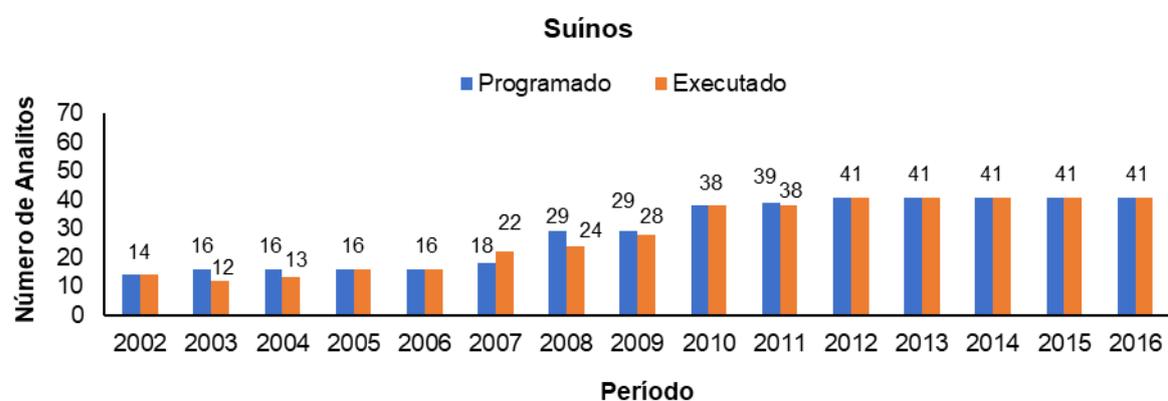
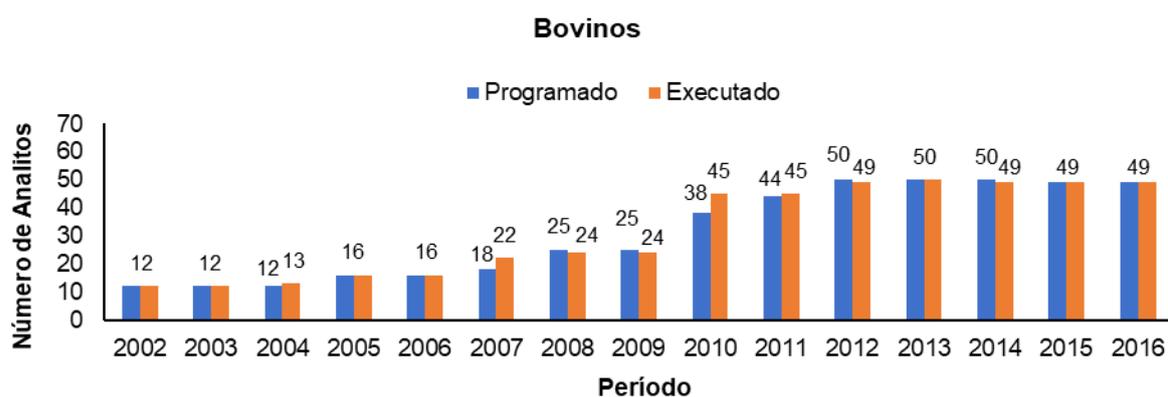
Existem lacunas de conhecimento acerca da avaliação da evolução dos programas de monitoramento de resíduos de medicamentos no Brasil, sendo reportados na literatura dois trabalhos relacionados aos Programas do MAPA, os quais foram desenvolvidos por Mauricio, Lins e Alvarenga (2009) e por Mauricio e Lins (2012). É importante ressaltar que esse quadro motivou o desenvolvimento da presente pesquisa, a qual buscou considerar, ainda, outros programas de monitoramento nacionais (como o PAMVet), bem como os parâmetros internacionais preconizados pelo *Codex Alimentarius* e pela União Europeia.

5.2.1 Evolução histórica do número de analitos monitorados nos programas nacionais

Na **Figura 7** são representadas as frequências de analitos com propriedades antimicrobianas que foram pesquisados, no âmbito no PNCRC, em aves, bovinos, suínos e em todas as matrizes monitoradas no período de 2002 a 2016. De modo geral, houve pouca discrepância entre o número de analitos programados e executados, um perfil de aumento no número de analitos investigados no período, especialmente nos anos de 2008 e 2010, além de tendência de estabilização a partir de 2012.

Figura 7. Frequências de analitos antimicrobianos programados e executados no monitoramento do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), por ano, por espécie e total, no período de 2002 a 2016





Para aves observou-se maior diferença entre o número de analitos programados ($n=16$) e executados ($n=12$) no ano de 2003 e cumprimento da programação nos anos de 2005, 2006, 2011 e a partir de 2013. Também foi possível verificar que até o ano de 2006, praticamente não houve mudanças significativas em relação ao número de analitos monitorados. Em 2008, o montante de analitos praticamente dobrou e nova ampliação foi evidenciada em 2010, quando foi atingido o máximo de analitos

pesquisados nessa matrix (n=46). Nos anos de 2011 e 2012 houve uma discreta diminuição em relação ao número de analitos (44 e 45, respectivamente) e, a partir de 2013, o número de analitos manteve-se constante (n=46).

Para bovinos, a maior discrepância em relação à programação ocorreu no ano de 2010, quando foram analisados (n=45) sete analitos além do montante programado (n=38). A programação foi cumprida nos anos de 2002, 2003, 2005, 2006, 2015 e 2016. Como no caso das aves, pequenas variações foram evidenciadas até 2006, no ano de 2008 o número de analitos dobrou em relação do início do programa e foi observado novo aumento em 2010. O ano que apresentou maior número de analitos foi 2013 (n=50). Constatou-se também que, a partir de 2014, o número de substâncias monitoradas foi o mesmo (n=49).

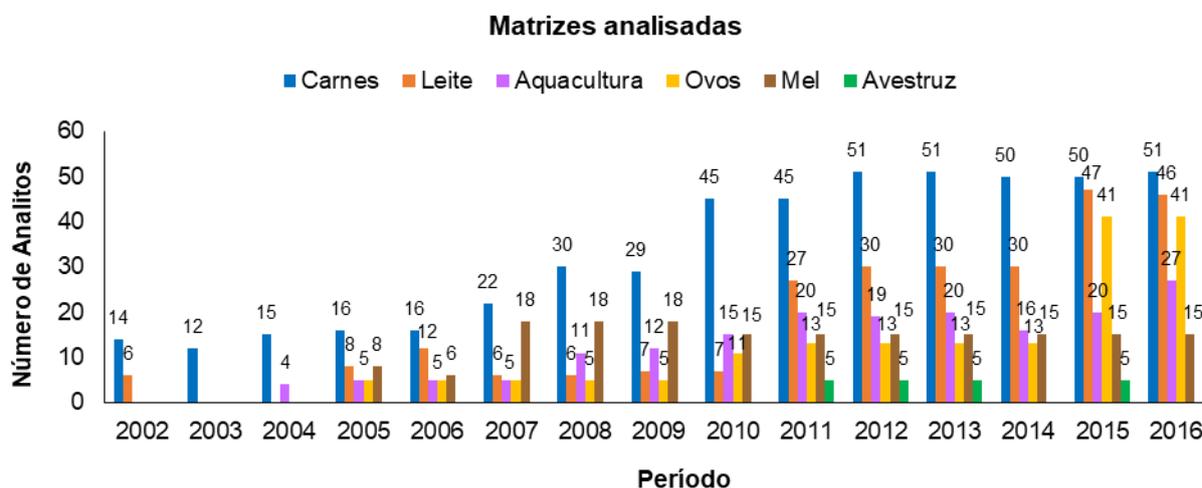
Com relação aos antimicrobianos monitorados na matriz de suínos o ano de 2008 foi o de maior divergência entre o montante planejado (n=29) e o executado (n=24), embora tenha sido exercida a programação nos anos de 2002, 2005, 2006, 2010 e a partir de 2012. Nesta espécie também foi evidenciado um perfil estável até 2006 e ampliações mais expressivas nos anos de 2009 e 2010. O ano de 2003 foi o de menor número de compostos efetivamente pesquisados (n=12), enquanto no ano de 2012 foi atingido o máximo de analitos para a referida matriz (n=41), o qual foi mantido constante até o ano de 2016.

Para o total de antimicrobianos monitorados no conjunto de matrizes do programa, maior diferença entre números programados (n=19) e executados (n=12) de analitos foi notada no ano de 2003, havendo cumprimento nos anos de 2006, 2007, 2013 e 2014. Verificou-se perfil similar ao descrito para as espécies separadamente, com aumentos nos anos de 2008 e 2010. No entanto, a estabilização no número de analitos no final do período não foi evidenciada neste caso, provavelmente por oscilações no escopo de analitos monitorados em outras matrizes que não as de aves, bovinos e suínos.

Os dados sobre a frequência de analitos antimicrobianos pesquisados no PNCRC, no período de 2002 a 2016, por matriz analisada (**Figura 8**), indicaram que, em 2002, foram realizadas as análises em carnes (aves, bovinos, suínos, equídeos) e leite bovino. Já em 2003, mantiveram-se essas matrizes, com exceção do leite bovino. No ano de 2004, além daquelas monitoradas em 2003, inseriu-se a análise de produtos provenientes da aquacultura (pescado e crustáceos). De 2005 a 2010 houve a inclusão

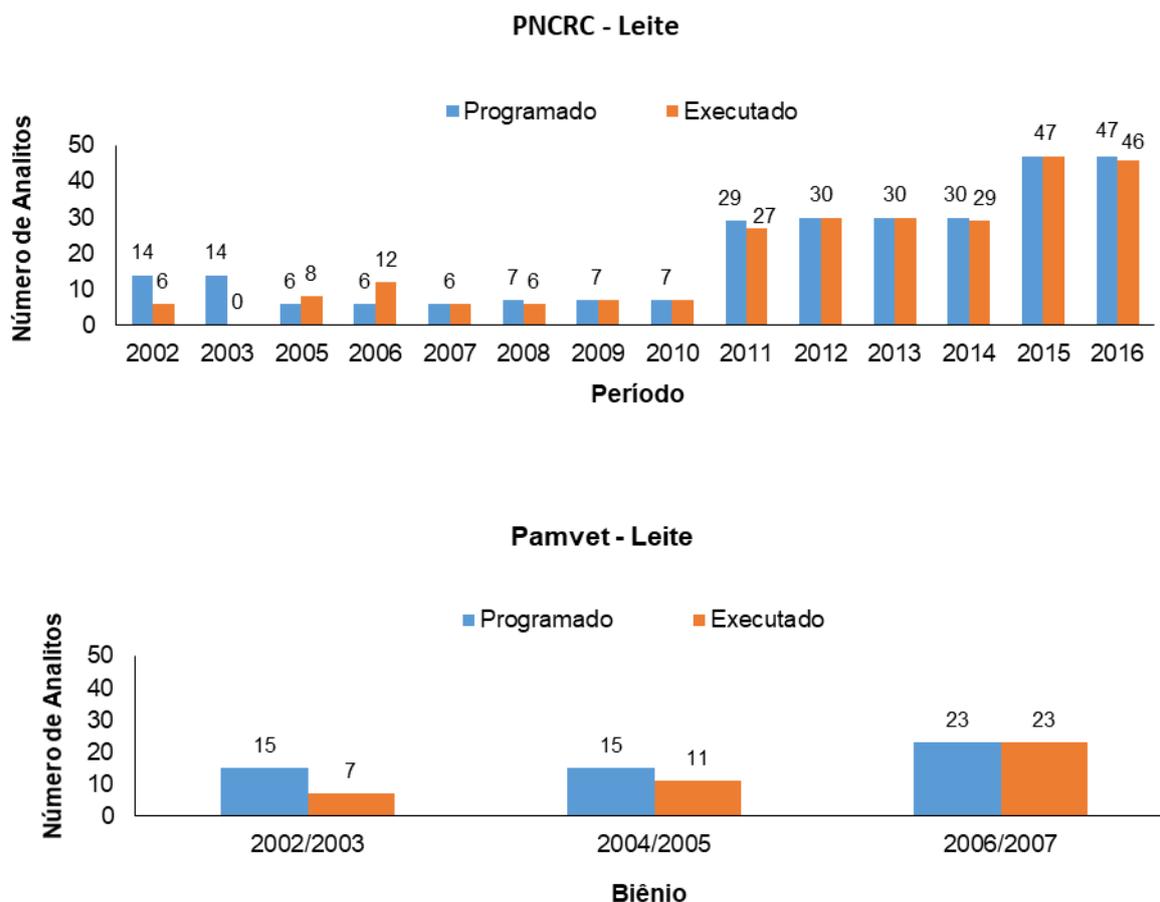
das matrizes mel e ovos. Em 2011 a 2013, foi implantada a extensão do Plano, contemplando análises da matriz avestruz, embora a referida matriz não tenha sido contemplada no ano de 2014. A matriz carne teve o maior número de antimicrobianos pesquisados em todo o período analisado, culminando em 51 compostos no ano de 2016. O leite foi a segunda matriz mais relevante em número de analitos nos anos de 2002, 2005, 2006 e de 2011 a 2016, sendo que no período de 2007 a 2010 a matriz mel assumiu a segunda posição. Matrizes da aquacultura apresentaram um perfil crescente em número de compostos analisados, resultando em 27 analitos no ano de 2016. Crescimento também foi evidenciado para a matriz ovos, embora, com destaque nos dois últimos anos do período. Apesar do aumento de matrizes durante a evolução do PNCRC, algumas como coelhos, caprinos e ovinos, até o momento, não haviam sido monitoradas em relação aos resíduos de antimicrobianos.

Figura 8. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados no Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), no período de 2002 a 2016, por matriz



Na **Figura 9** encontram-se apresentadas as frequências de analitos antimicrobianos pesquisados na matriz leite no período de 2002 a 2016 no âmbito do PNCRC do MAPA e nos biênios 2002/2003, 2004/2005 e 2006/2007 do PAMVet da ANVISA.

Figura 9. Frequências de analitos antimicrobianos programados e executados para a matriz leite nos monitoramentos do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), no período de 2002 a 2016, e do Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos biênios 2002/2003, 2004/2005 e 2006/2007



Nos anos de 2002 a 2006, no âmbito do PNCRC, houve divergências em relação ao planejado e executado para monitoramento de antimicrobianos na matriz leite. Nos anos de 2002 e 2003 foram evidenciadas as maiores discrepâncias, uma vez que foram previstos 14 analitos nos referidos anos quando na realidade foram monitorados seis e zero, respectivamente. Nos anos de 2007 a 2010, além de 2012, 2013 e 2015, manteve-se concordante o número de analitos programados e executados. Em 2004, sequer houve a realização de análises de antimicrobianos em leite. Em 2005 e 2006 foi prevista a análise de seis compostos, embora tenham sido cumpridos oito e 12, respectivamente. Entre 2007 e 2010 o montante de analitos permaneceu estável,

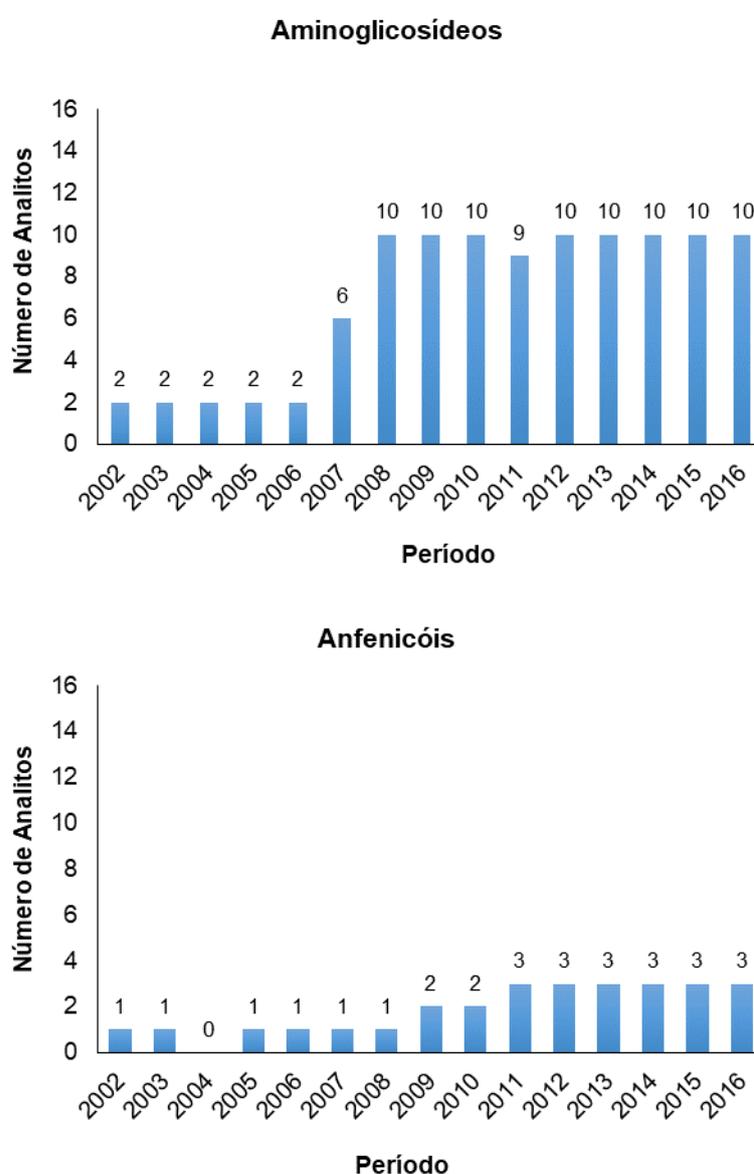
seguido de um aumento significativo, de sete para 27 compostos monitorados, em 2011. Atribui-se essa alteração à inclusão de novas classes, como os beta-lactâmicos e as fluorquinolonas/quinolonas, à melhoria dos laboratórios e aos novos métodos implantados. Novo aumento no número de analitos foi evidenciado a partir de 2015, devido à inserção de novas classes e analitos em função da disponibilidade de novos métodos.

Com relação ao monitoramento de resíduos de antimicrobianos em leite pelo PAMVet, uma menor compatibilidade entre os escopos programado e executado foi evidenciada no primeiro biênio do referido programa, 2002/2003, quando foram previstos 15 analitos e analisados apenas sete. Somente no último biênio, 2006/2007, que o planejamento foi cumprido para um escopo de 23 analitos. Aumento em relação ao número de analitos monitorados foi evidenciado também no último triênio, no qual foi pesquisado praticamente o dobro do montante de antimicrobianos em relação ao período de 2004/2005, o qual teve 11 analitos investigados.

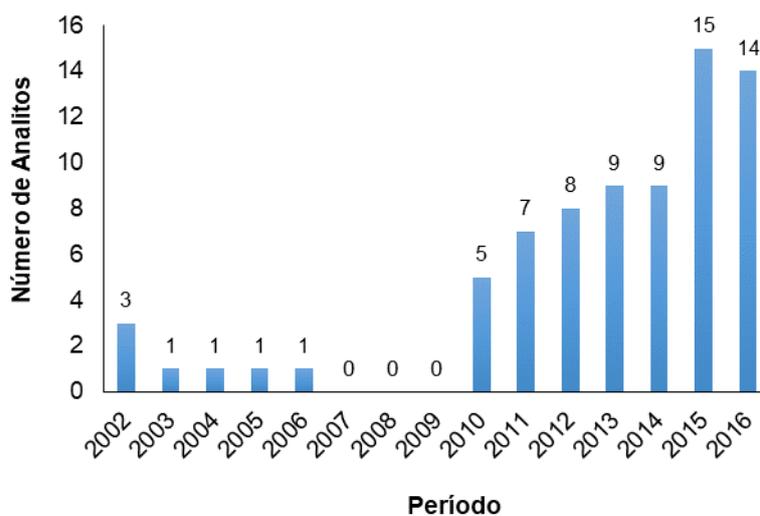
São apresentadas na **Figura 10**, as frequências de antimicrobianos por classe, analisadas no âmbito do PNCRC, no total de matrizes, durante o período de 2002 a 2016. Apesar de não ter sido observado perfil similar para as diferentes classes, houve aumento no número de analitos de todas as classes, além da inclusão de medicamentos representantes das classes das lincosaminas, quinolonas e outras, os quais não eram inicialmente monitorados. Verificou-se, ainda, que de 2002 a 2007 as sulfonamidas foram os analitos mais pesquisados, seguidas das tetraciclina e aminoglicosídeos. Entre 2008 e 2014 os aminoglicosídeos ocuparam a primeira posição, sulfonamidas a segunda, com quinolonas e beta-lactâmicos na sequência. Nos anos de 2015 a 2016 as classes mais analisadas foram de antimicrobianos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, sulfonamidas e quinolonas, nessa ordem. Isso pode ser atribuído ao número de moléculas diferentes disponíveis por classe terapêutica que são comercializadas. Ademais, esse avanço pode ser atribuído a fatores como o maior repasse financeiro que permitiu a aquisição de equipamentos e, conseqüentemente, o desenvolvimento e validação de métodos analíticos com escopos ampliados (MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009). Vale destacar que, embora não haja dados sobre as classes terapêuticas de antimicrobianos mais consumidas no país, observou-se que as classes mais frequentemente monitoradas pelo PNCRC coincidiram com aquelas mais frequentes nas bulas analisadas no presente estudo, conforme reportado

na **Tabela 2**. Tais achados corroboram também com as classes relatadas como mais utilizadas em medicina veterinária nos países da União Europeia (BOXALL, 2006; KOLS, MOLTMANN e KNACKER, 2008; MOULIN *et al.*, 2008; SARMAH, MEYER e BOXALL, 2006).

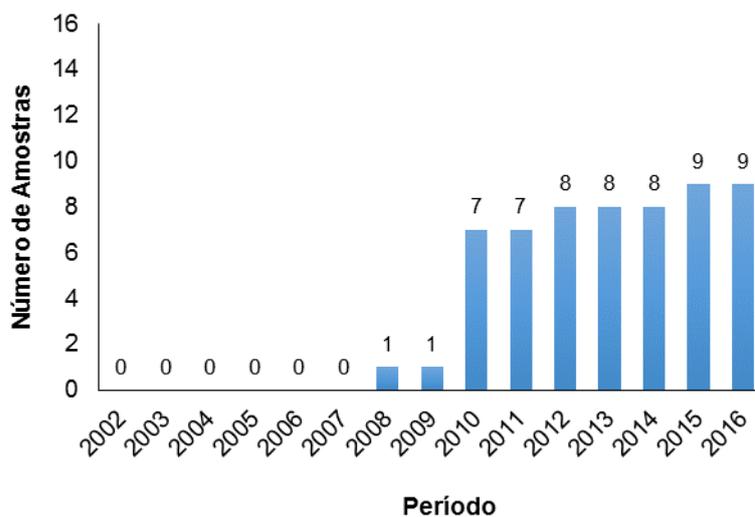
Figura 10. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados no Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), no período de 2002 a 2016, por classe terapêutica



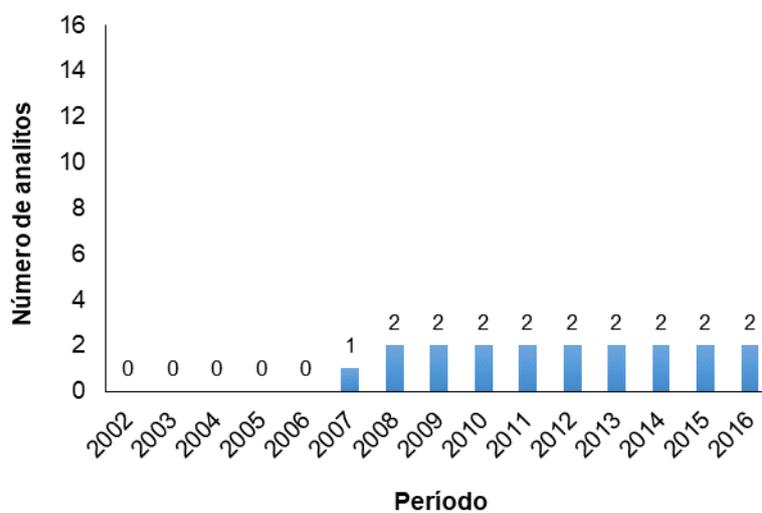
Beta-lactámicos

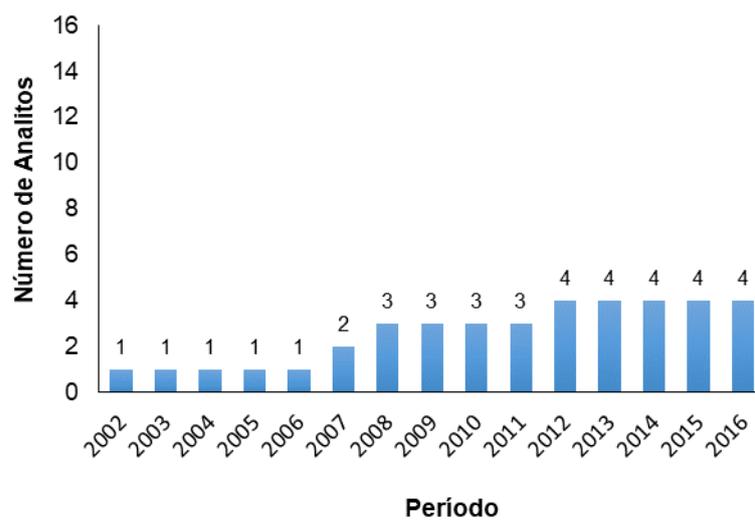
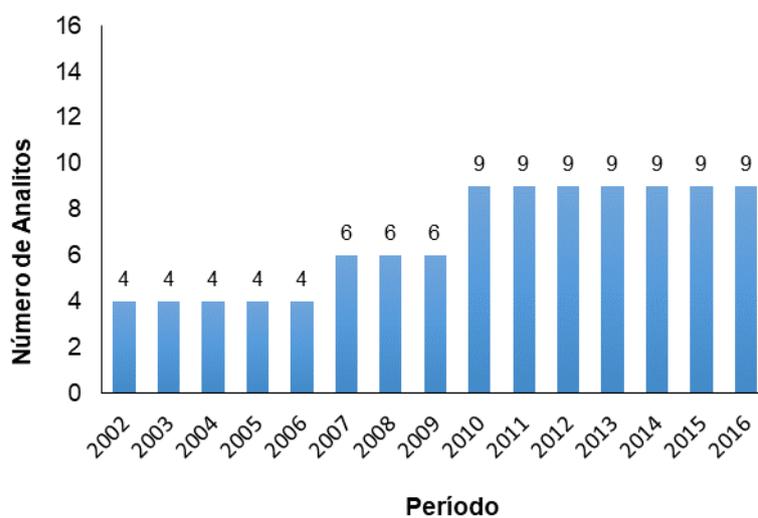
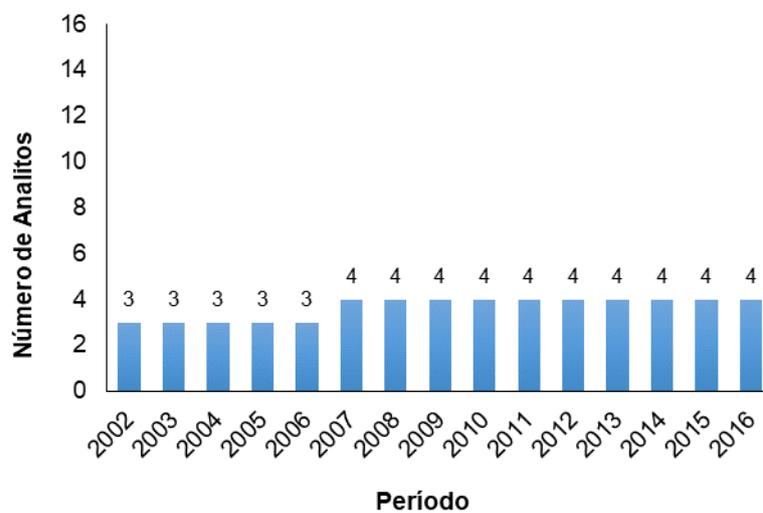


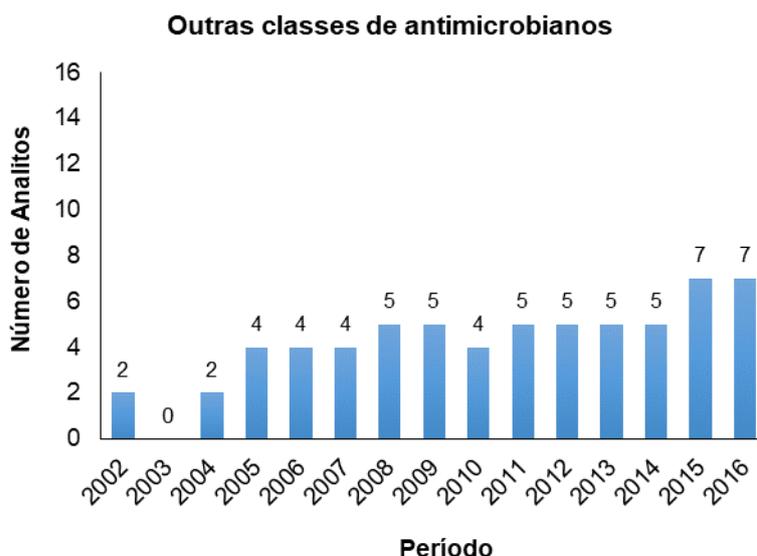
Fluoroquinolonas/Quinolonas



Lincosamidas



Macrólídeos**Sulfonamidas****Tetraciclínas**



Para a classe dos aminoglicosídeos de 2002 a 2006, houve um monitoramento de apenas dois analitos (estreptomicina e neomicina). Em 2007, este quantitativo passou a seis analitos (inclusão da apramicina, diidroestreptomicina, gentamicina e kanamicina). Em 2008, o máximo de analitos foi atingido ($n=10$), com a inclusão da espectinomicina, amicacina, higromicina e tobramicina. O montante de analitos se manteve até 2016, com exceção do ano de 2011, no qual foram analisados nove analitos da referida classe. Em relação as matrizes analisadas, nos anos de 2002 a 2004, 2007 e 2008, pesquisou-se tal classe apenas em carnes. Em 2005, foram monitorados resíduos de aminoglicosídeos em carne, leite e mel; em 2006, carne e leite; e entre 2009 e 2016 foram avaliados carne e mel.

Os anfenicóis foram monitorados nos anos de 2002 a 2008 com apenas um analito (cloranfenicol), com exceção do ano de 2004 no qual essa classe não foi analisada. Em 2009 e 2010, o monitoramento ocorreu para dois analitos, com a inserção do florfenicol e, a partir de 2011, foram analisados três analitos devido à pesquisa do tianfenicol. A pesquisa dessa classe de antimicrobianos foi realizada em 2002 e 2003 somente em carne. No ano de 2005, realizou-se o monitoramento em carne, ovos, aquacultura e mel. Em 2006, em carne, ovos, aquacultura e leite. Em 2007 e 2008 expandiu-se para carne, ovos, aquacultura e mel. Nos anos de 2009, 2010, 2014 e 2016 pesquisou-se também a matriz leite. Em 2011, 2012, 2013 e 2015 realizou-se o monitoramento da matriz avestruz, para além daquelas analisadas em 2010.

Para os antimicrobianos beta-lactâmicos, em 2002, monitorou-se três analitos (amoxicilina, ampicilina e penicilina G), diferentemente do período entre 2003 a 2006, no qual apenas um composto da referida classe foi analisado (penicilina G). De 2007 a 2009 não houve monitoramento para esta classe. Em 2010, cinco analitos foram investigados (inclusão de ampicilina, cefazolina, oxacilina, penicilina G e penicilina V) e, a partir de então, houve acréscimos no escopo que culminaram em 15 e 14 analitos nos anos de 2015 e 2016, respectivamente. Nesse último ano, os antimicrobianos monitorados foram amoxicilina, ampicilina, cefalônio, cefapirina, cefazolina, cefoperazona, cefquinoma, ceftiofur, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G e penicilina V. Quanto às matrizes, em 2002, 2006 e de 2011 a 2016, foram monitorados carne e leite. Já em 2003, 2004 e 2010, apenas a matriz carne foi pesquisada. Nas análises executadas em 2005, os beta-lactâmicos foram monitorados em carne, leite e mel. De 2007 a 2009, os antimicrobianos da referida classe não foram analisados.

As lincosamidas começaram a ser verificadas no PNCRC a partir de 2007, por meio do monitoramento da lincomicina, sendo que, a partir de 2008, um segundo composto foi inserido e mantido no Programa até 2016 - a clindamicina. De 2007 a 2014, a matriz foi somente em carne. Em 2015, agregou-se a matriz leite à verificação, que foi mantida no ano de 2016.

Em relação aos macrolídeos, de 2002 a 2006, analisou-se apenas o analito eritromicina. Em 2007 foi inserida a tilosina. Nos anos de 2008 a 2011, mais um composto da referida classe foi incorporado ao escopo do Programa - a tilmicosina. A partir de 2012 houve, ainda, a inclusão da espiramicina, que culminou na investigação de quatro analitos. De 2002 a 2004, a matriz foi apenas carne. Já em 2005, 2015 e 2016, pesquisaram-se macrolídeos em carne, leite e mel. Nos anos de 2006 e 2007, carne e leite foram contemplados. Já no período de 2008 a 2014, foi observada a pesquisa em carne e mel.

Em relação às quinolonas, foram inseridas no PNCRC a partir de 2008, de maneira discreta, com monitoramento de apenas um analito - ácido oxonílico. Em 2010 e 2011, a cobertura de antimicrobianos dessa classe foi ampliada para sete compostos, com a inclusão de difloxacino, enroflaxina, flumequina, sarafloxacina, ácido nalidíxico e ciprofloxacina. Nos anos de 2012 e 2014 houve a inserção da danofloxacina e em 2015 e 2016 do norfloxacino, de forma que nove analitos foram verificados. Nos anos de

2008 e 2009, carne foi a única matriz monitorada. Já no exercício de 2010, foram analisados carnes e produtos da aquicultura. A partir de 2011, carne, leite, ovos e aquicultura foram as matrizes pesquisadas para a referida classe.

As sulfonamidas são monitoradas desde o início do Programa, sendo que, de 2002 a 2006, foram analisados quatro compostos (sulfadimidina, sulfadimetoxina, sulfatiazol, sulfaquinoxalina) e, entre 2007 e 2009, foram pesquisados seis analitos (inclusão da sulfaclorpiridazina e sulfadiazina). Desde 2010, nove compostos dessa classe foram verificados, devido à ampliação do escopo para sulfadoxina, sulfamerazina e sulfametoxazol. Nos anos de 2002 a 2005, sulfonamidas foram analisadas apenas em carnes. Já nos anos de 2006 e 2007, expandiu-se a análise para leite e mel. Nos anos de 2008 e 2009 foram agregados ao PNCRC produtos da aquicultura e, de 2010 a 2016, os ovos.

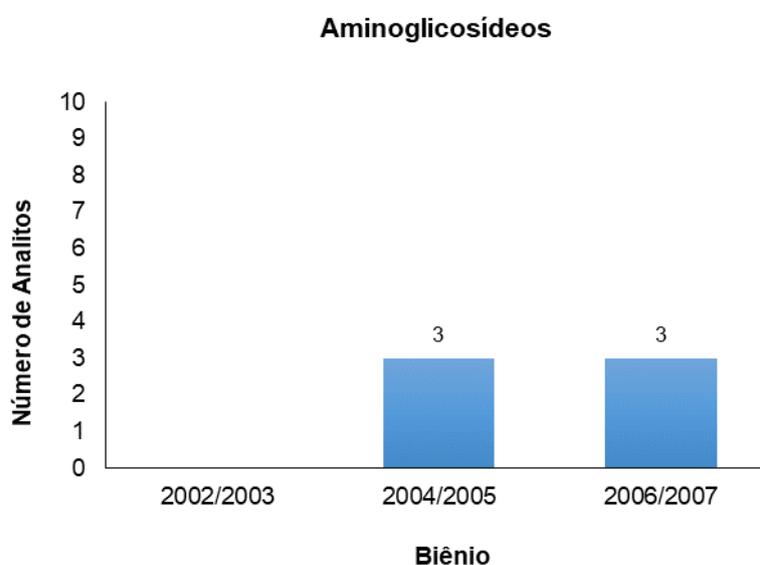
Para as tetraciclina, de 2002 a 2006 foram monitorados três analitos - clortetraciclina, oxitetraciclina e tetraciclina. Desde 2004, quatro compostos da classe supramencionada foram pesquisados, haja vista a inclusão da doxiciclina. Quanto às matrizes, de 2002 a 2004, analisou-se apenas carnes. Nos anos de 2005 a 2007, houve ampliação para leite e mel, enquanto no período de 2008 a 2016, verificou-se a inclusão de produtos da aquicultura.

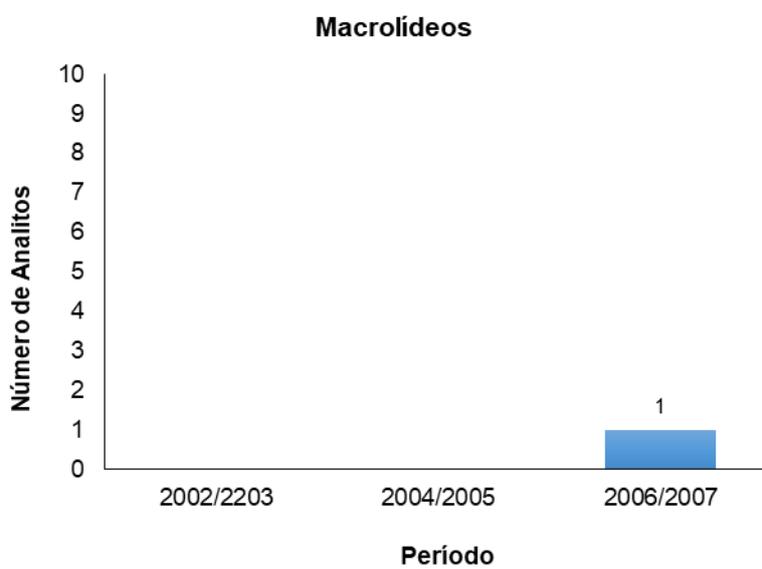
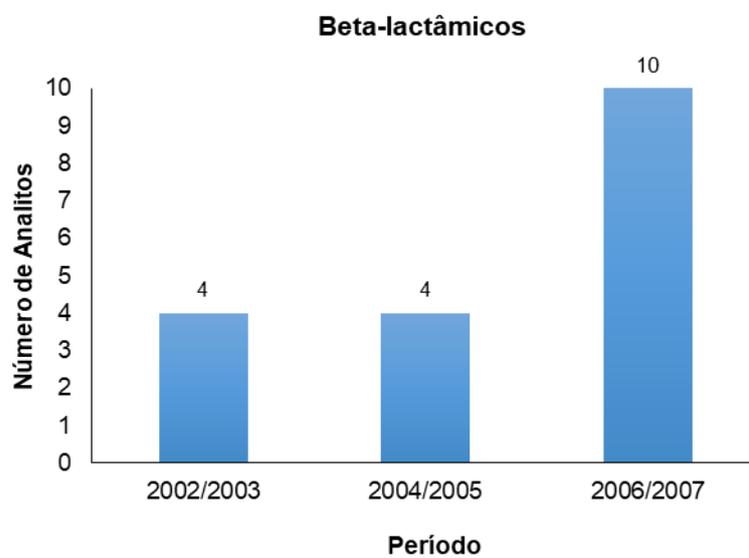
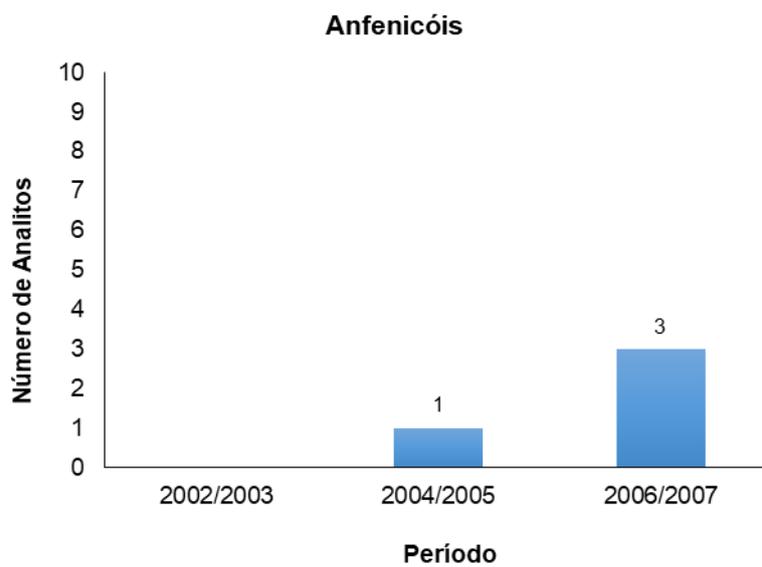
Em relação às demais classes de antimicrobianos, os derivados nitrofurânicos e as quinoxalinas, por exemplo, não foram monitorados em 2003, apenas em 2002 e a partir de 2004. Em 2002 e 2004, foram pesquisados apenas em carne. Em 2005 e 2006, em carne, aquicultura e ovos. Nos anos de 2007 a 2010, foram pesquisados em mel, além das demais matrizes analisadas anteriormente. Já em 2011, foram incluídas as matrizes leite e avestruz. Em 2012, foram excluídas as matrizes aquicultura e mel. Em 2013, as outras classes de antimicrobianos foram pesquisadas em carnes, ovos e mel e, em 2014, esse escopo manteve-se, mas sem a matriz avestruz. No ano 2015, observou-se análises nas matrizes carnes, aquicultura, avestruz, ovos, mel e leite, base esta mantida em 2016, com exceção novamente da matriz avestruz.

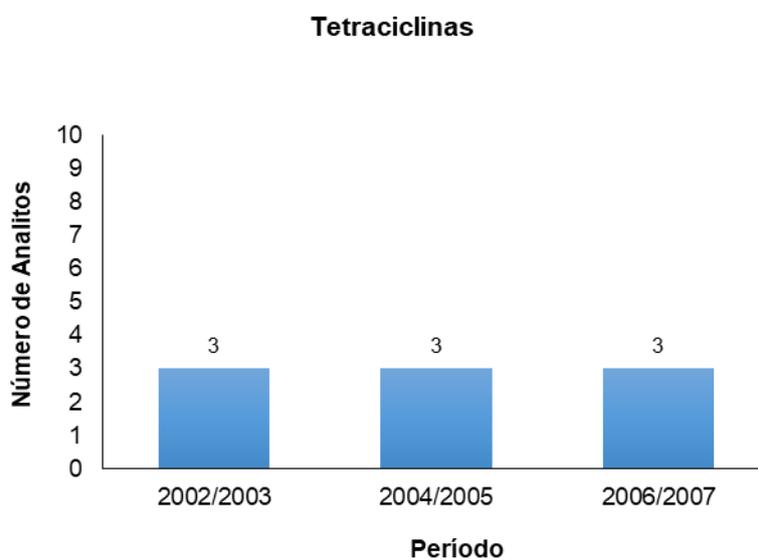
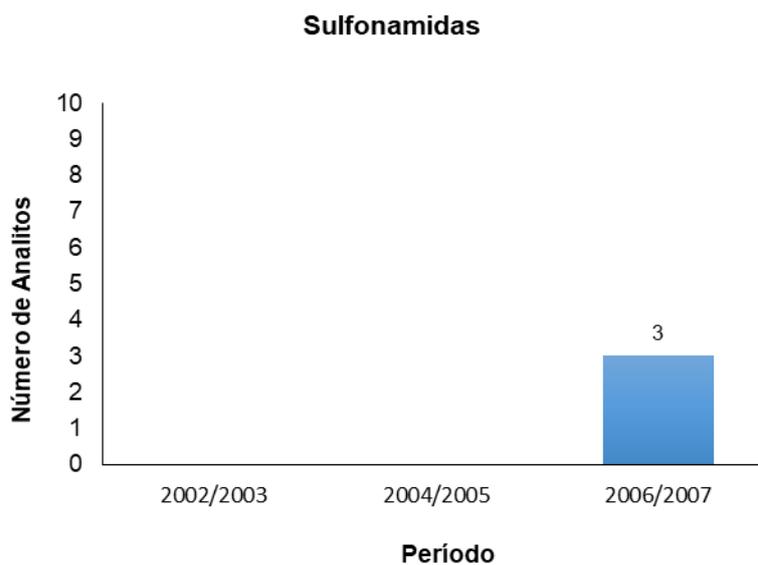
As frequências de antimicrobianos, por classe, que foram monitorados no PAMVet encontram-se representadas na **Figura 11**. Os beta-lactâmicos e as tetraciclina foram as classes monitoradas no primeiro biênio (2002/2003) do PAMVet, sendo quatro compostos (amoxicilina, ampicilina, ceftiofur e penicilina G) da primeira classe e três

(clortetraciclina, oxitetraciclina e tetraciclina) da segunda. No segundo biênio, houve ampliação do escopo, com inclusão das classes aminoglicosídeos (diidroestreptomicina, estreptomicina e kanamicina) e dos anfenicóis (cloranfenicol). No terceiro biênio, houve ampliação do número de analitos das classes de beta-lactâmicos (inclusão de seis compostos cefapirina, cefazolina, cefoperazona, cloxacilina, dicloxacilina e oxacilina) e anfenicóis (inserção do florfenocol e do tianfenicol), além da introdução das classes de macrolídeos (eritromicina) e sulfonamidas (sulfametazina, sulfadimetoxina e sulfatiazol). As classes de lincosamidas e quinolonas não foram avaliadas no referido programa, diferentemente do que ocorreu no PNCRC. Entretanto, avalia-se como importante o seu monitoramento, pois os medicamentos veterinários com ativos dessas classes podem ser utilizados no gado leiteiro, situação verificada para a pirlimicimina (lincosamidas) com administração intramamária em bovinos (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014). Considerando as bulas analisadas no presente estudo, de fato, não foram identificados produtos destinados ao tratamento de bovinos com medicamentos da classe das lincosamidas, no entanto, a classe da quinolonas estava entre as mais expressivas para a espécie de bovinos (**Tabela 2**).

Figura 11. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados no Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos biênios 2002/2003, 2004/2005 e 2006/2007, por classe terapêutica



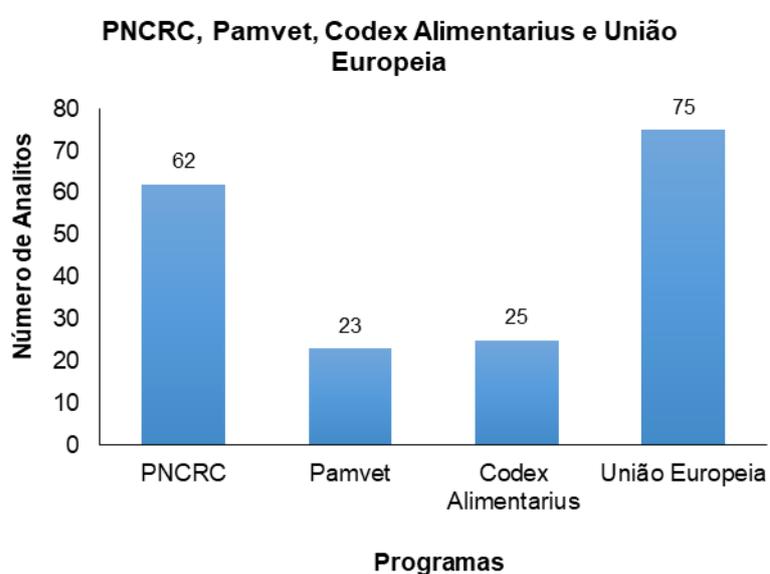




Embora o quantitativo e qualitativo de analitos por classe terapêutica de antimicrobianos do PAMVet não tenha apresentado discrepâncias em relação ao do PNCRC no período de 2006 a 2007, com exceção dos beta-lactâmicos para os quais o PAMVet fechou o período com um montante significativamente maior, observou-se nítida estagnação do Programa da ANVISA e ampliação do programa do MAPA após o referido período.

Os escopos dos programas nacionais, nos últimos anos vigentes, foram confrontados com os regulamentados internacionalmente para resíduos de medicamentos veterinários - antimicrobianos - em produtos de origem animal (**Figura 12**).

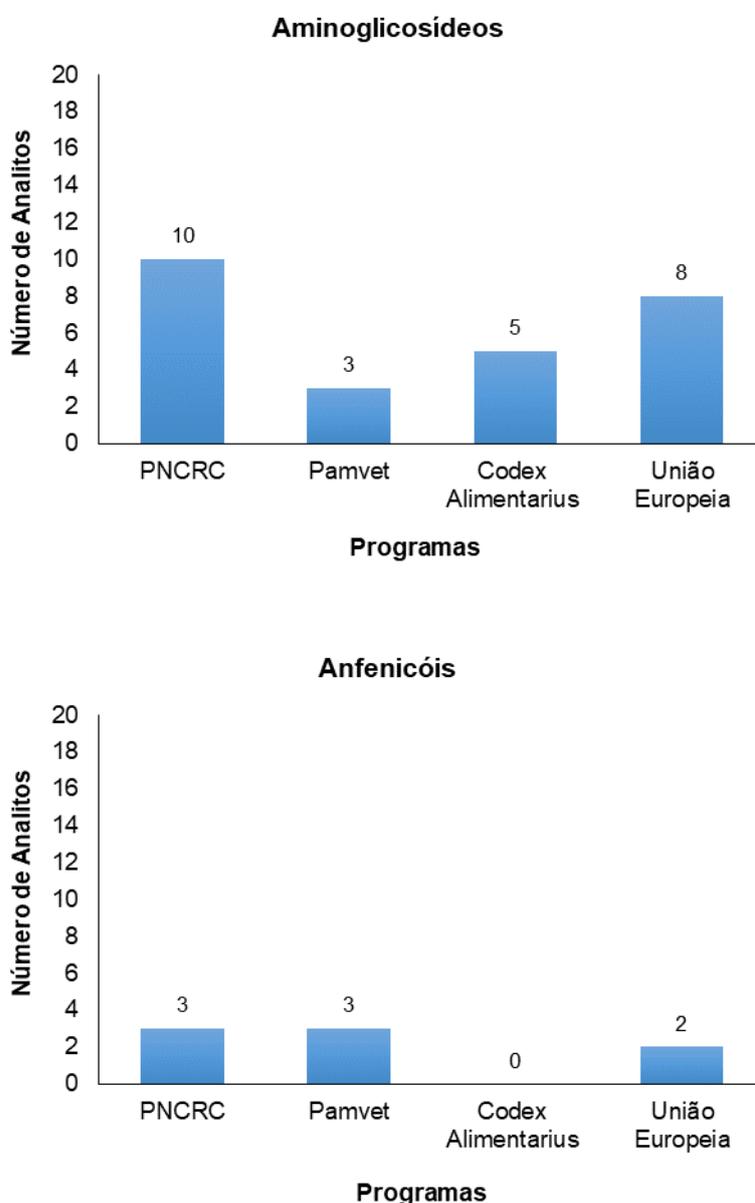
Figura 12. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados nos programas oficiais do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos últimos anos vigentes, frente aos escopos regulamentados pelo *Codex Alimentarius* e União Europeia

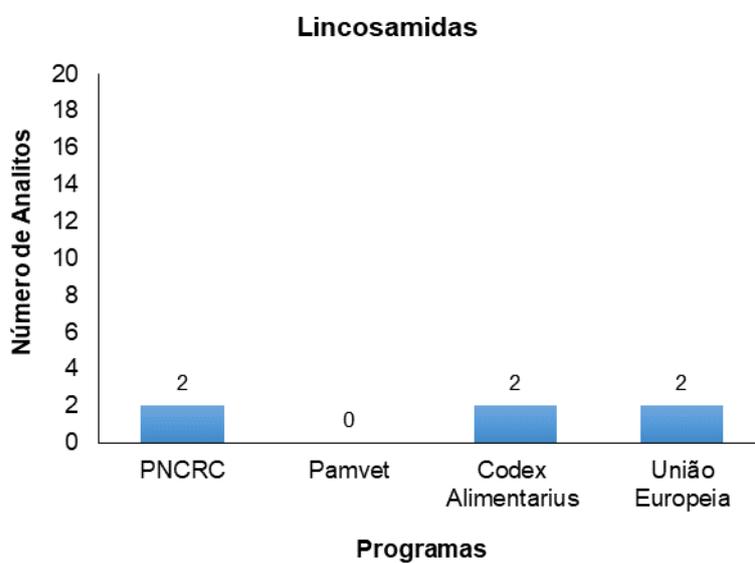
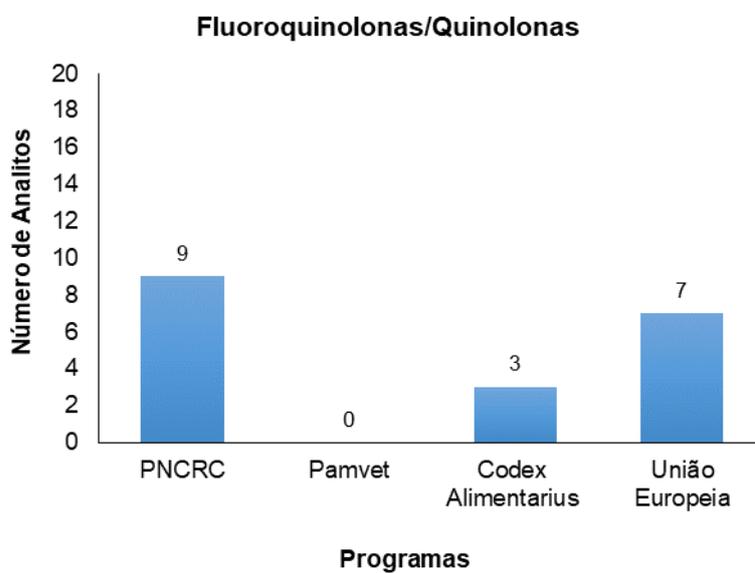
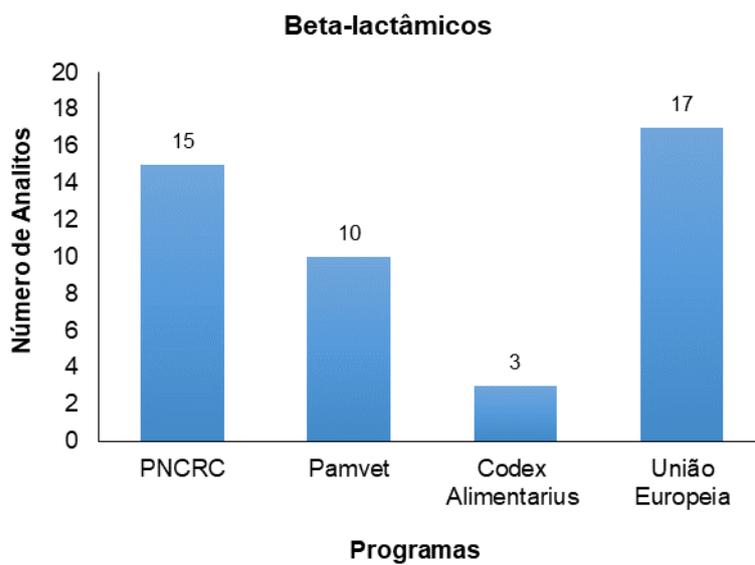


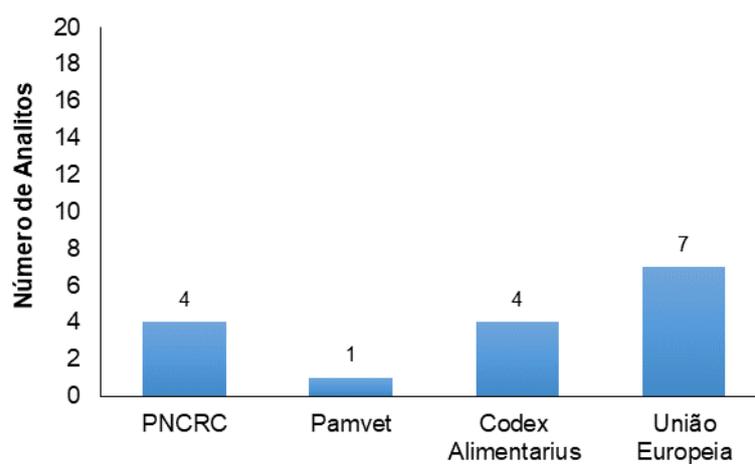
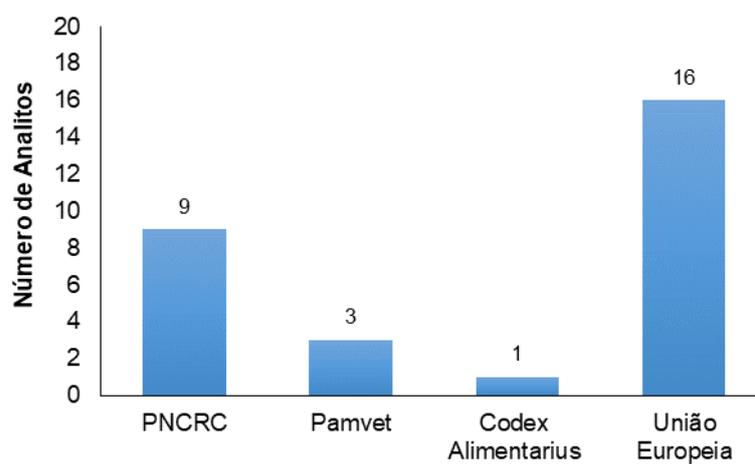
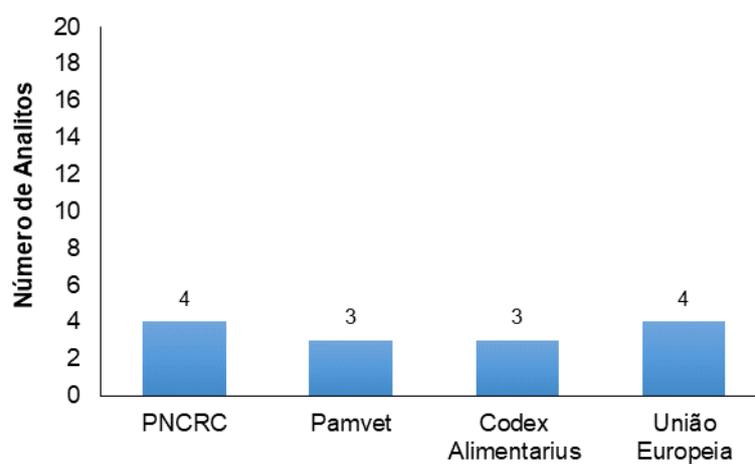
Os resultados demonstraram que o PNCRC monitorou um montante de analitos antimicrobianos (n=62) superior àquele definido pelo *Codex Alimentarius* (n=25), embora um pouco inferior ao regulamentado pela União Europeia, que preconiza limites para 75 antimicrobianos. No âmbito do PAMVet, por sua vez, foi monitorado um número de analitos (n=23) que se assemelhou ao recomendado pelo *Codex Alimentarius*. Daquele escopo estabelecido pela União Europeia, 53 analitos não foram objeto de monitoramento pelo PAMVet, número esse superior à diferença observada para o PNCRC, o qual não cobriu 24 substâncias. Por outro lado, comparativamente ao *Codex Alimentarius*, o PAMVet deixou de pesquisar 14 compostos, enquanto o PNCRC não englobou quatro antimicrobianos.

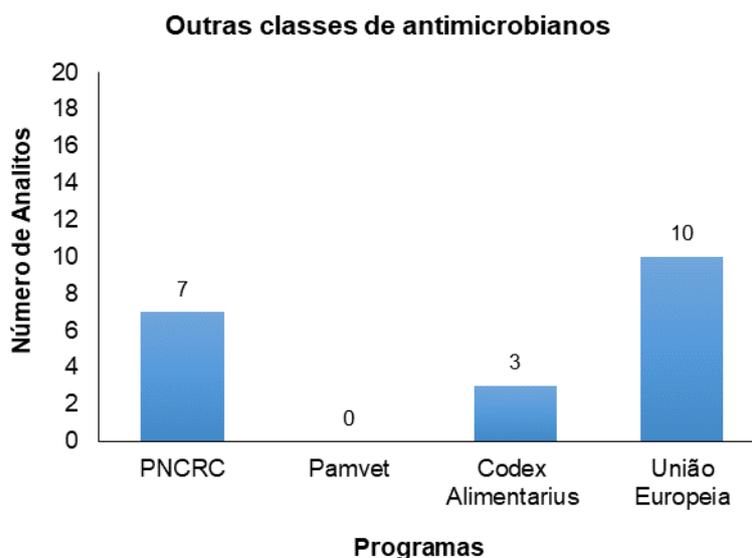
Quando os analitos foram estratificados por classe terapêutica, foi possível evidenciar as classes mais e menos críticas de cada programa em relação à legislação internacional (**Figura 13**).

Figura 13. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados nos programas oficiais do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos últimos anos vigentes, frente aos escopos regulamentados pelo *Codex Alimentarius* e União Europeia, por classe terapêutica





Macrolídeos**Programas****Sulfonamidas****Programas****Tetraciclínas****Programas**



Com relação aos aminoglicosídeos, no PNCRC foram analisados dez compostos e no PAMVet três, sendo previstos na regulamentação internacional oito pela União Europeia e cinco pelo *Codex Alimentarius*. Os analitos da referida classe não monitorados pelo PAMVet em relação àqueles previstos na União Europeia foram apramicina, espectinomicina, gentamicina, kanamicina e paromomicina e pelo PNCRC, apenas a paromomicina. Em comparação ao *Codex Alimentarius*, o PAMVet não contemplou a espectinomicina e a gentamicina e o PNCRC cobriu todos os compostos. Apesar dos analitos dessa classe que foram analisados pelo PAMVet (neomicina, estreptomicina e diidroestreptomicina) possuírem limites determinados pelos dois órgãos internacionais considerados no presente estudo, constatou-se que não foram estabelecidos limites para os antimicrobianos monitorados no PNCRC amicacina, higromicina e tobramicina, tanto na regulamentação da União Europeia quanto na do *Codex Alimentarius*.

Os anfenicóis foram monitorados nos dois Programas nacionais - cloranfenicol, florfenicol e tianfenicol. O *Codex Alimentarius* não recomenda nenhum limite para tais compostos. Já a União Europeia estabelece limites para florfenicol e tianfenicol, não havendo regulamentação para cloranfenicol, por se tratar de uma substância de uso proibido.

A União Europeia estabelece limites para 17 antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos. Nos programas nacionais de monitoramento foram analisados 15 e 10

compostos, respectivamente no âmbito do PNCRC e do PAMVet. Desta forma, não foram monitorados pelo PNCRC cefacetile e panetamato e pelo PAMVet cefacetile, cefalexina, cefalônio, cefquinoma, nafcilina, panetamato e penicilina V. Cumpre destacar que os três analitos (amoxicilina, penicilina G e ceftiofur) indicados pelo *Codex Alimentarius* foram monitorados em ambos os programas.

Apesar do PAMVet não cobrir nenhum antimicrobiano da classe das lincosamidas, dois ativos foram monitorados no âmbito do PNCRC (lincomicina e clindamicina). Entretanto, tanto a União Europeia quanto o *Codex Alimentarius* determinam limites para dois analitos dessa classe - lincomicina e pirlimicina. Ressalta-se que o PNCRC não englobou apenas a pirlimicina dentre aqueles estabelecidos internacionalmente.

No que tange os antimicrobianos da classe dos macrolídeos, no PAMVet apenas foi monitorada a eritromicina, enquanto no PNCRC quatro compostos foram investigados (eritromicina, espiramicina, tilmicosina e tilosina). Cumpre destacar que na União Europeia são regulamentados limites para três analitos além dos contidos no PNCRC, a saber, gamitromicina, tilvalosina e tultatromicina. Já o *Codex Alimentarius* estipula limites para os mesmos quatro analitos cobertos pelo PNCRC. Em comparação ao PAMVet, a União Europeia estabelece limites para outros seis compostos, tais quais, espiramicina, gamitromicina, tilmicosina, tilosina, tilvalosina e tultatromicina, enquanto o *Codex Alimentarius* recomenda limites para outros três (espiramicina, tilmicosina e tilosina).

As fluoquinolonas/quinolonas não foram analisadas no PAMVet. Já no PNCRC foram monitoradas nove substâncias (ácido oxonílico, danofloxacin, difloxacin, enrofloxacin, flumequina, sarafloxacin, ácido nalidíxico, ciprofloxacina e norfloxacina). Enquanto o *Codex Alimentarius* preconiza limites para apenas três desses compostos (danofloxacin, flumequina e sarafloxacin), a União Europeia determina limites para sete, dentre os quais somente a marbofloxacina não foi monitorada pelo PNCRC.

Em relação às sulfonamidas, no PNCRC foram analisados nove antimicrobianos da referida classe (sulfametazina, sulfaclopiridazina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfadimetoxina, sulfatiazol, sulfametoxazol, sulfaquinoxalina) enquanto no PAMVet foram pesquisados três. O *Codex Alimentarius* recomenda limite apenas para a sulfadimidina, presente nos dois programas nacionais mencionados. Por sua

vez, a União Europeia determina, de forma genérica, LMR para todas as substâncias da classe, sem especificar analitos. Portanto, na presente pesquisa considerou-se todos os analitos desta classe, encontrados tanto nos programas de monitoramento/relagamentos internacionais, quanto naqueles encontrados durante a análise crítica das bulas.

Para as tetraciclinas, no PAMVet foram monitorados os mesmos analitos com limites estabelecidos pelo *Codex Alimentarius* (clortetraciclina, oxitetraciclina e tetraciclina), enquanto o PNCRC contemplou um composto a mais (doxiciclina), cobrindo também aqueles definidos pela União Europeia.

Em relação aos analitos das demais classes, foram monitorados, no Brasil, por meio do PNCRC, os metabólitos dos nitrofuranos (furaltadona, furazolidona, nitrofurantoína e nitrofurazona) e quinoxalinas (carbadox), além dos analitos bromexina e trimetoprim. No caso dos metabólitos dos nitrofuranos e do carbadox, por se tratarem de substâncias proibidas, não possuíram LMDRs estabelecidos tanto pelo *Codex Alimentarius* quanto pela União Europeia. Para aquelas drogas permitidas na União Europeia e pertencentes a outras classes foram identificados limites para ácido clavulânico, ácido oxálico, avilamicina, novobiocina, rifaximina, tiamulina, valnemulina, baquiliprim, trimetoprim e lasalocida, enquanto o *Codex Alimentarius* recomendou apenas LMRs para três analitos (avilamicina, narasina e monensina).

Cumprido destacar que o total de compostos não analisados pelo PNCRC (n=53) e pelo PAMVet (n=24) em relação a União Europeia, diferiu do somatório dos analitos não cobertos para as diferentes classes discutidas até então. O mesmo ocorreu para o quantitativo de analitos não monitorados pelo PNCRC (n=4) e pelo PAMVet (n=14) em relação ao *Codex Alimentarius*. Isto se justificou pelo fato de haver substâncias não monitoradas pertencentes às “outras classes de antimicrobianos”.

Desta forma, o PAMVet não abarcou 14 analitos presentes no *Codex Alimentarius*, dos quais dois são da classe aminoglicosídeos (espectinomicina e gentamicina), duas lincosamidas (lincomicina e pirlimicina), três macrolídeos (espiramicina, tilmicosina e tilosina), três quinolonas (danofloxacina, flumequina e sarafloxacina) e quatro pertencentes a outras classes (colistina, avilamicina, monensina e narasina). Ainda, os 53 compostos da União Europeia não contemplados pelo programa da ANVISA, incluíram cinco aminoglicosídeos (apramicina, espectinomicina, gentamicina,

kanamicina, paromomicina), sete beta-lactâmicos (cefacetile, cefalexina, cefalônio, cefquinoma, nafcilina, panetameto, penicilina V), duas lincosamidas (lincomicina e pirlimicina), seis macrolídeos (espiramicina, gamitromicina, tilmicosina, tilosina, tilvalosina, tulatromicina), sete quinolonas (ácido oxonílico, danofloxacina, difloxacino, enrofloxacino, flumequina, marbofloxacina e sarafloxacina), 13 sulfonamidas (sulfaclopiridazina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, sulfaquinoxalina, sulfanilamida, sulfaguanidina, ftalilsulfatiazol, sulfisoxazol, sulfametoxipiridazina e sulfacetamida), uma tetraciclina (doxiciclina) e 12 pertencentes a “outras classes” de antimicrobianos (bacitracina, colistina, ácido clavulânico, ácido oxálico, avilamicina, novobiocina, rifaximina, tiamulina, valnemulina, baquiloprim, trimetoprim e lasalocida). Por sua vez, no PNCRC não foram analisados quatro analitos comparativamente ao *Codex Alimentarius*, sendo eles, um da classe lincosamidas (pirlimicina) e os demais pertencentes à classe “outros antimicrobianos” (avilamicina, monensina e narasina). Com relação à União Europeia, 24 compostos não foram contemplados pelo programa do MAPA, dos quais, um aminoglicosídeos (paramomicina), dois beta-lactâmicos (cefacetile e panetamato), uma lincosamida (pirlimicina), três macrolídeos (tilvalosina, tulatromicina e gamitromicina) uma fluorquinolona/quinolona (marbofloxacina), sete sulfonamidas (sulfametoxina, sulfanilamida, sulfaguanidina, ftalilsulfatiazol, sulfisoxazol, sulfametoxipiridazina e a sulfacetamida) e nove pertencentes à classe “outros antimicrobianos” (ácido clavulânico, ácido oxálico, avilamicina, novobiocina, rifaximina, tiamulina, valnemulina, baquiloprim e lasalocida). É importante ressaltar que os compostos monensina, narasina e lasalocida são tratados como anticoccidianos no Brasil e são monitorados como tal. No entanto, de acordo com a classificação internacional, são considerados antimicrobianos e, por isso, foram considerados no presente estudo como não cobertos pelos programas nacionais para esta categoria.

Dentre os 24 analitos da União Europeia que não foram monitorados pelo PNCRC e os 53 não avaliados pelo PAMVet, 16 constavam das bulas analisadas no presente trabalho, e, portanto, são comercializados no país. São eles: marbofloxacina (fluoroquinolonas); leocomicina, tildipirosina e tulatromicina (macrolídeos); ftalilsulfatiazol, sulfacetamida, sulfaguanidina, sulfametoxipiridazina e sulfanilamida, sulfisoxazol (sulfonamidas); ácido clavulânico, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, fosfomicina, isoniazida e tiamulina (outros). Desta forma, com o intuito de modular um programa que efetivamente reproduza os medicamentos utilizados nos

animais produtores de alimentos, seria interessante que os programas nacionais contemplassem tais analitos.

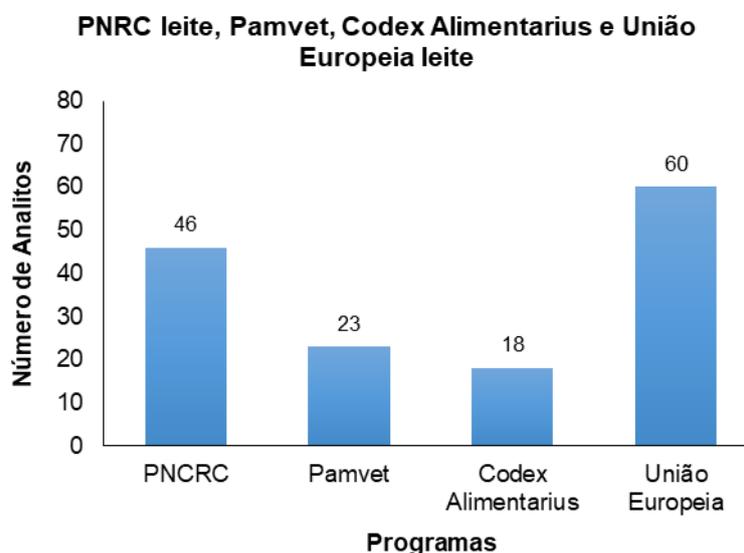
Os países que almejam exportar animais vivos ou alimentos de origem animal para a União Europeia, devem seguir uma série de requisitos, dentre os quais, pode-se citar a presença de um plano de monitoramento com os grupos de resíduos iguais ou equivalentes àqueles determinados pela Diretiva 96/23/CE (EUROPEAN COMMISSION, 1996). Sendo assim, torna-se crucial o permanente desenvolvimento de métodos analíticos, contemplando um maior número de grupos e substâncias monitoradas na tentativa de refletir os produtos veterinários utilizados no Brasil, bem como todos os grupos de compostos obrigatórios na União Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2013).

De acordo com a literatura científica atual, foi evidenciado que a maioria dos métodos analíticos desenvolvidos/otimizados e validados nos laboratórios oficiais nacionais ainda são restritos nos quesitos número de analitos e grupos abordados. Rocha *et al.* (2015) encontraram resíduos de fluoroquinolonas em amostras de músculo e rim de aves. Em pesquisa desenvolvida por Arsand *et al.* (2015), foi descrita a presença de dez aminoglicosídeos em leite bovino e músculo. Já Martins *et al.* (2016), por meio de um método rápido e simples, determinaram em leite as seguintes classes/substâncias de antimicrobianos: quinolonas, fluoroquinolonas, tetraciclina e sulfonamidas, além de trimetoprim e bromexina. Ainda, Silva *et al.* (2017), identificaram e quantificaram avermectinas, benzimidazóis e nitroimidazóis em músculo bovino. Apesar das tendências observadas de avanço na cobertura e na análise de rotina por meio de métodos mais simples, seria interessante que o PNCRC, por meio de métodos analíticos de triagem, agregasse diferentes grupos de substâncias e também, como forma de prospecção, a pesquisa dos resíduos supracitados nos parágrafos anteriores (SPINOSA, PALERMO-NETO e GÓRNIK, 2014).

Os escopos dos programas nacionais, nos últimos anos vigentes, também foram confrontados com os regulamentados internacionalmente para resíduos de antimicrobianos veterinários em leite (**Figura 14**).

Figura 14. Frequências de analitos antimicrobianos pesquisados em leite nos programas oficiais do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos últimos anos vigentes, frente aos escopos regulamentados no *Codex Alimentarius* e União Europeia



De forma geral, para leite, o *Codex Alimentarius* recomenda limites para 18 analitos, sendo que no PAMVet, no seu último biênio, foram monitorados 23 compostos, enquanto no PNCR, no ano de 2016, foram contemplados 46. A União Europeia, por sua vez, determina LMRs para 60 antimicrobianos em leite.

Dessa forma, pôde-se constatar que, em 2016, no PNCR não foram analisados aminoglicosídeos, enquanto no PAMVet foram pesquisados três compostos dessa classe, quais sejam, diidroestreptomicina, estreptomicina e neomicina. O Regulamento 37/2010 da União Europeia determina limites para diidroestreptomicina, espectinomicina, estreptomicina, gentamicina, kanamicina e neomicina em leite. Destes, apenas a kanamicina não possui limite estipulado pelo *Codex Alimentarius*.

Dos antimicrobianos pertencentes à classe dos anfenicóis, florfenicol, tianfenicol e cloranfenicol foram monitorados em leite no PNCR e no PAMVet. Para tais antimicrobianos na referida matriz, o *Codex Alimentarius* não estipula limites e a União Europeia prevê somente para tianfenicol, uma vez que o cloranfenicol é substância proibida nessa matriz.

Os beta-lactâmicos representaram a classe de maior cobertura pelo PAMVet, que monitorou os seguintes analitos: amoxicilina, ampicilina, cefapirina, cefazolina,

cefoperazona, ceftiofur, cloxacilina, dicloxacilina, oxacilina e penicilina G. Já no PNCRC não foram analisados cefacetile, cefalexina, cefazolina e panetamato na matriz leite, os quais possuem regulamentação na União Europeia. O *Codex Alimentarius* possui limites regulamentados apenas para amoxicilina, ceftiofur e penicilina.

Em relação às lincosamidas, não houve análise dessa classe no PAMVet. No PNCRC, houve a pesquisa de lincomicina e a clindamicina em leite, sendo que já foram estipulados pela União Europeia e pelo *Codex Alimentarius* limites para tais compostos.

Para os macrolídeos, no PNCRC foram pesquisados os mesmos analitos determinados pela União Europeia (eritromicina, espiramicina, tilmicosina e tilosina), sendo que o *Codex Alimentarius* estipula limites para apenas dois desses (espiramicina e tilosina) e, no último biênio do PAMVet, foi analisada somente a eritromicina.

Nenhum analito da classe das fluoroquinolonas/quinolonas foi monitorado em leite pelo PAMVet, da mesma forma que não houve limite estabelecido para esta classe de analitos no *Codex Alimentarius*. Já no PNCRC foram analisados os seguintes antimicrobianos: ácido oxolinico, danofloxacina, difloxacino, enrofloxacina, flumequina, sarafloxacina, ácido nalidíxico, ciprofloxacina e norfloxacino. A União Europeia estipula limites para apenas quatro compostos da referida classe, danofloxacina, enrofloxacina, flumequina e marbofloxacina, sendo esse último ainda não monitorado no Brasil.

Além das sulfonamidas monitoradas no PNCRC (sulfadimidina, sulfaclopiridazina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfadimetoxina, sulfatiazol, sulfametoxazol e sulfaquinoxalina) e aquelas no PAMVet (sulfadimidina, sulfatiazol e sulfaquinoxalina), a União Europeia determina que o limite para todas as substâncias da classe deva ser $100 \mu\text{g kg}^{-1}$, enquanto o *Codex Alimentarius* apenas define limite somente para a sulfadimidina.

Em relação às tetraciclina, o PNCRC apresentou boa cobertura, uma vez que analisou quatro analitos desta classe (clortetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina e tetraciclina). A União Europeia e o *Codex Alimentarius* estipulam limites para todos esses compostos, com exceção da doxiciclina.

Vale dizer que a União Europeia estipula limites para outras classes de antimicrobianos, das quais algumas ainda não foram monitoradas em leite no país,

como o ácido clavulânico, a rifaximina, a bacitracina e a colistina. Cumpre destacar que essa última também é recomendada pelo *Codex Alimentarius*.

Segundo Mauricio, Lins e Alvarenga (2009), o controle do potencial contaminante dos resíduos de medicamento veterinários em alimentos é ferramenta precípua executada pelos laboratórios que efetuam as análises do PNCRC, pois além de produzirem resultados analíticos, verificam e co-validam os controles consolidados ao longo do sistema produtivo de alimentos.

No Brasil, a responsabilidade pelo planejamento, padronização, coordenação e supervisão dos laboratórios selecionados para efetivar as análises do PNCRC é da Coordenação Geral de Laboratórios (CGAL), instituída em 2005 por meio do Decreto nº 5.531, como órgão da SDA no MAPA. Além disso, a CGAL é encarregada pelo fornecimento de subsídios tais como equipamentos, treinamentos, ensaios de proficiência, dentre outros (EUROPEAN COMMISSION, 2005). Nestes termos, a CGAL exerce poderes sobre laboratórios oficiais e privados e credenciados, o que implica na escolha dos métodos empregados no PNCRC, os quais necessitam de aprovação tanto dos seus procedimentos operacionais padrão quanto dos dossiês de validação (EUROPEAN COMMISSION, 2013). Os planos de monitoramento sofrem com limitações decorrentes, por exemplo, da ausência de verossimilhança com os padrões de uso de medicamentos veterinários no campo, da inadequação de algumas matrizes empregadas nas análises e da exclusão de analitos relevantes do plano (EUROPEAN COMMISSION, 2011).

Mauricio, Lins e Alvarenga (2009) relataram que sobretudo em 2006 e 2007 a evolução no PNCRC foi considerável, principalmente na expansão da sua cobertura de monitoramento tanto para analitos quanto para matrizes. Isto é, anteriormente havia um único programa de carnes, cobrindo as espécies bovinos, suínos, aves e equídeos, as únicas testadas até 2001. Tal avanço, a partir da análise dos gráficos apresentados neste trabalho, não foi diferente para antimicrobianos (BRASIL, 1999; MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009).

Na tentativa de justificar a evolução histórica do PNCRC, foram analisados os relatórios das missões realizados pela União Europeia no Brasil. O primeiro relatório foi proveniente daquela efetuada em 2003 (DG(SANCO)/9047/2003), com o intuito de avaliar o controle de resíduos em animais vivos e em produtos de origem animal,

especialmente o controle de nitrofuranos em carne de frango. Embora tenha sido constatado certo progresso no monitoramento em questão, deficiências quanto a implementação e execução do PNCRC foram relatadas, dentre as quais pode-se citar a ausência de algumas matrizes alimentares, como ovos e mel. Além disso, verificou-se um quantitativo razoável de substâncias autorizadas e comercializadas para uso em animais produtores de alimentos na época, que não eram monitoradas, como o carbadox e olaquinox, os quais eram permitidos no comércio brasileiro até então, mas proibidos na União Europeia em razão do seu potencial carcinogênico e mutagênico (EUROPEAN COMMISSION, 2003).

No relatório supracitado foi apontado também que, apesar de prevista no programa de 2002, a análise de antimicrobianos (tetraciclinas, sulfonamidas, furazolidona e cloranfenicol) em peixes não foi executada em razão de dificuldades técnicas ocasionadas pela ausência de métodos analíticos. Segundo o referido relatório, tal situação também motivou a não realização da pesquisa de alguns antimicrobianos, como as sulfonamidas e o cloranfenicol, previstos para leite no ano de 2002, além da não obtenção do número de amostras previstas, resultando somente em 106 num programado de 200. Apontou-se também a presença de discrepâncias entre os LMR adotados pelo PNCRC de 2003 e aqueles adotados pela União Europeia, como os limites para tetraciclinas em músculo, fígado e rim, nas matrizes aves, bovinos e suínos cujos valores eram o dobro daqueles estipulados pela União Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2003).

A necessidade de acreditação dos laboratórios segundo requisitos da norma ISO/IEC 17025, bem como de validação de métodos segundo a Diretiva 657/2002/CE, incluindo os de triagem, também foram apontadas, destacando-se sua repercussão para a confiabilidade dos resultados. Deficiências estruturais que impediram a análise de nitrofuranos por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em modo tandem (LC-MS/MS) e a falta de sensibilidade da metodologia de análise de cloranfenicol por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de ultravioleta (HPLC-UV) para detecção dos limites estabelecidos na Comunidade Europeia ainda foram destacados (EUROPEAN COMMISSION, 2003).

No relatório da missão europeia no Brasil em 2007 DG(SANCO)/2007-7315 foi relatado que a mesma foi focada no cumprimento dos compromissos realizados pelo governo brasileiro na missão anterior (DG(SANCO)/7712/2005), sobretudo acerca da melhoria

laboratorial, tanto da capacidade analítica, quanto da ampliação do escopo de testes de resíduos em uma série de *commodities* (EUROPEAN COMMISSION, 2007).

A partir de 2005, o PNCRC foi aprimorado, por meio do aumento do número de amostras, substâncias e espécies monitoradas como também pela expansão da capacidade de detecção analítica (MAURICIO e LINS, 2012). Tal melhoria foi fruto do incremento orçamentário do programa que, entre 2006 e 2007, recebeu por volta de 29 milhões de dólares (MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009).

Dessa forma, com base no relatório da auditora em 2005, o mencionado aporte financeiro foi direcionado à expansão da capacidade analítica dos laboratórios, possibilitando a aquisição de equipamentos, padrões, reagentes modernos e sensíveis, além de viabilizar o credenciamento dos laboratórios com a ISO/IEC 17025. Foram efetivadas também ações de treinamento e capacitação de pessoal, inclusive em centros internacionais de excelência (MAURICIO, LINS e ALVARENGA, 2009).

Diferentemente do observado nos anos anteriores em relação à cobertura daqueles grupos de substâncias estipuladas pela Diretiva 96/23/CE, no relatório da auditoria da União Europeia realizada no ano de 2008 (DG(SANCO)/ 2008-7770), foi relatado que o PNCRC incluiu todos os grupos de analitos e novas *commodities*. Por outro lado, constatou-se a presença de deficiências em alguns métodos de análise, dentre os quais citou-se o realizado para resíduos de carbadox e olaquinox, nos quais os marcadores corretos dos resíduos não estavam, de fato, sendo pesquisados. Também foram evidenciadas dificuldades na aquisição de padrões analíticos importados, o que impossibilitou o desenvolvimento e a validação de métodos. Ademais, percebeu-se a persistência, nos laboratórios oficiais, de inadequações no tocante à implantação do sistema ISO 17025:2005. Outro agravante citado foi o quadro deficiente de colaboradores, que comprometeu a plena execução do Programa (EUROPEAN COMMISSION, 2008).

Mauricio e Lins (2012) relataram que em 2009 e 2010, foram investidos no PNCRC acima de 5,5 milhões de dólares em diferentes projetos. Dessa forma, observou-se no relatório da auditoria realizada pela União Europeia em 2011 (DG(SANCO) 2011-8862) que, numa comparação entre os anos de 2009 e 2010, foram realizadas ampliações de escopo e dos níveis de amostragem. Todavia, houve situações em que o executado em 2010 não retratou alguns produtos veterinários utilizados na prática veterinária, como

aqueles monitorados para camarão de cultivo, para os quais realizou-se a análise de tetraciclina e apenas três tipos de sulfonamidas. Além disso, esse relatório reportou adequações nos limites máximos de resíduos de 2009 para 2010 de antimicrobianos em carne em relação àqueles recomendados tanto pelo *Codex Alimentarius* como pela União Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2011).

No primeiro biênio do programa da ANVISA (2002/2003) foram analisadas amostras oriundas dos sete estados da região sul e sudeste do Brasil (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul), número que correspondia a cerca de 70% da produção nacional de leite, além da implantação, em 2003, de amostras provenientes do estado de Goiás. Somente foram pesquisados dois grupos de antimicrobianos por meio de métodos de triagem. Compostos da classe dos beta-lactâmicos (benzilpenicilina/benzilpenicilina procaína, ampicilina, amoxicilina e ceftiofur) foram monitorados por kits baseados no princípio de inibição do crescimento microbiano para (kit Delvotest SP[®] – DSM Foods), que por motivos de sensibilidade e validade foram substituídos, no ano de 2003, pelo kit SNAP-BL, um imunoenensaio do tipo *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Para a classe das tetraciclina (tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina), a pesquisa foi realizada pelo kit Simple[®] and Aqueous Phase[®] (SNAP) SNAP-TET[®] (Idexx), também imunoenensaio do tipo ELISA. De acordo com as informações disponíveis no relatório, as demais substâncias programadas (estreptomicina/diidroestreptomicina, cloranfenicol, neomicina, eritromicina e sulfametazina/sulfadimetoxina/sulfatiazol) não foram analisadas, pois os testes de triagem não haviam sido testados e estabelecidos, assim como os de confirmação. Além disso, foi apontada a dificuldade de aquisição de substâncias e metabólitos, necessários para a implantação das metodologias para leite (como o caso do antimicrobiano ceftiofur, cujo resíduo marcador é um metabólito). Constatou-se também a necessidade de capacitação constante dos laboratórios integrantes no que tange aos métodos de triagem e físicos-químicos, de acordo com as demandas do Programa (ANVISA, 2005).

No segundo biênio (2004/2005), as amostras foram coletadas no comércio dos estados das regiões sudeste, centro-oeste e sul do país (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Goiás, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul), incluindo 77% da produção de leite bovino. Novos recursos financeiros foram obtidos junto à ANVISA, visando adequar os laboratórios responsáveis pelo desenvolvimento e

validação de metodologias analíticas. Nesse período, o número de amostras analisadas não foi correspondente às coletadas, pois algumas foram danificadas durante o transporte e outras inviabilizadas devido a problemas técnicos que comprometeram a segurança de sua execução. Um número maior de analitos, em relação ao biênio anterior, foi analisado em virtude de uma maior oferta de kits e métodos validados (ANVISA, 2006). Assim, beta-lactâmicos e tetraciclinas foram analisados por meio dos kits SNAP, enquanto cloranfenicol, aminoglicosídeos, neomicina, diidroestreptomicina e estreptomocina foram monitorados pelo ensaio ELISA. A triagem de estreptomocina/diidroestreptomicina (Ridascreen Streptomycin[®], R-Biopharm) e neomicina (EIA Neomycin[®], Eurodiagnostica) por ELISA efetuou-se no último trimestre de 2003 (ANVISA, 2005). Apesar dos avanços, os 100% programados não foram executados, fato que pode ser um reflexo da saída do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde do Programa.

Já no terceiro biênio (2006/2007) houve uma expansão do número de métodos validados e, conseqüentemente, das análises – por volta de 100% de acréscimo na execução em comparação com o obtido anteriormente. Além do número de princípios ativos, uma maior quantia de amostras oriundas da inclusão de novos estados no programa (Bahia, Pará, Mato Grosso do Sul e Rondônia), abrangendo 92% da produção nacional de leite bovino originou este aumento. Com a necessidade de melhorias da capacidade analítica dos laboratórios, foram aprovados convênios com o Instituto Adolfo Lutz (IAL) e a Fundação Ezequiel Dias (Funed), além de repasses financeiros pela ANVISA aos laboratórios de referência, fato que possibilitou a adequação da estrutura física, compra de equipamentos e treinamento daqueles envolvidos na validação e à implantação dos métodos. Foram avaliados antimicrobianos das classes: beta-lactâmicos (cefoperazona, ceftiofur, cefapirina, cefazolina, oxacilina dicloxacilina, cloxacilina), aminoglicosídeos (neomicina, estreptomocina e diidroestreptomicina), macrolídeos (eritromicina), tetraciclinas (oxitetraciclina, clortetraciclina e dicloxacilina), anfenicóis (cloranfenicol, florfenicol e tianfenicol) e sulfonamidas (sulfatiazol, sulfametazina e sulfadimetoxina). Nesse período, a cobertura do plano aumentou 18% e 8% em relação às unidades fabris e ao número de marcas, respectivamente.

Apesar dos avanços, a consolidação e ampliação do PAMVet em relação às atividades desenvolvidas pelo PNCRC foi tímida. Nesse último programa, observou-se que no ano

de 2002, diferentemente do PAMVet, as análises de antimicrobianos em leite eram realizadas por meio de técnicas microbiológicas, ELISA, HPLC-UV e Cromatografia em Camada Delgada – Densitometria (TLC-DST). Essa realidade não foi modificada totalmente, porque apesar dos avanços de cobertura de classes e em número de analitos, no último biênio analisado (2006/2007), analitos da classe dos beta-lactâmicos (benzilpenicilinas, ampicilina e amoxicilina) e dos aminoglicosídeos (neomicina, estreptomicina e diidroestreptomicina) não foram confirmados devido a não disponibilidade de equipamentos LC-MS/MS e a falta de métodos quantitativos validados e implantados (ANVISA, 2009). Dessa forma, pode-se concluir que o PAMVet, em razão da própria dificuldade na implantação das análises em métodos confirmatórios por LC-MS/MS, foi mais restrito às análises por meio de kits analíticos, diferentemente do observado no PNCRC, embora tais métodos confirmatórios por LC-MS/MS tenham sido inseridos em ambos programas em 2004. Especificamente no PNCRC, a partir de 2007 (**Figura 7**) houve significativa melhoria da capacidade analítica e aquisição de novos equipamentos de LC-MS/MS, impulsionadas por exigências internacionais, que permitiram a ampliação dos métodos confirmatórios, com aumento do escopo tanto no número de classes/analitos, quanto em relação ao número de matrizes monitoradas (ANVISA, 2009; BRASIL, 2008a, 2009d, 2010a, 2011b, 2012a, 2013a; 2014a, 2017d, e).

Cifuentes (2012) relatou que, em virtude de um número cada vez maior de resíduos e contaminantes relacionados aos alimentos, um importante desafio neste contexto encontra-se no desenvolvimento de métodos analíticos rápidos, sensíveis, seletivos, efetivos, de baixo custo, com mínima preparação de amostra, redução do uso de solventes químicos e de mão de obra, para substituição dos procedimentos clássicos. Tais estratégias mais modernas de análises teriam como principal intuito atender as necessidades globais de segurança, qualidade e rastreabilidade de alimentos. Dessa forma, a utilização de instrumentos avançados como a espectrometria de massas (LC-MS/MS e TOF-MS) vai ao encontro dessas tendências em análise de resíduos em alimentos de origem animal, uma vez que analisadores do tipo TOF possuem a capacidade de detectar analitos por meio de alta resolução e precisão em massa no modo *full-scan* e, por isso, são utilizados principalmente em métodos qualitativos, já que são capazes de identificar número praticamente ilimitado de compostos, fato que permite ampliar os escopos analíticos e, conseqüentemente, reduzir tempo e geração de resíduos, além de expandir a análise para além dos analitos direcionados, podendo

ser utilizados na análise de resíduos de novos medicamentos e metabólitos (GARCÍA-REYES *et al.*, 2007; IBÁÑEZ *et al.*, 2012; ROBERT *et al.*, 2013). Já o LC-MS/MS é adequado principalmente em métodos quantitativos, pois permite uma identificação inequívoca e uma confirmação confiável de substâncias ao monitorar transições de íons-alvo, combinando separação de analitos e informações estruturais (BOUSOVA, SENYUVA e MITTENDORF, 2013; DASENAKI e THOMAIDIS, 2015; MOL *et al.*, 2015).

6. CONCLUSÕES

No conjunto de dados avaliados, houve um predomínio de bulas de empresas localizadas nas regiões Sul e Sudeste brasileiras, com destaque para aquelas estabelecidas em São Paulo e Minas Gerais. De acordo com a data de registro, detectou-se um número significativo de bulas com datas entre 1944 e 2001, isto é, publicadas anteriormente a legislação adotada nesta pesquisa.

Em relação às classes terapêuticas de antimicrobianos, ao considerar-se a totalidade de bulas, os beta-lactâmicos e as tetraciclinas, após as associações, foram as classes com o maior número de formulações veterinárias registradas no CPVS. Essa constatação adquire contornos preocupantes em relação à resistência bacteriana, pois essas classes são da mesma maneira utilizadas na medicina humana.

Os resultados da presente pesquisa demonstraram que, em relação à análise crítica das bulas de antimicrobianos registrados no Brasil, destinados a aves, bovinos e suínos, a partir das legislações vigentes, a distribuição de NC foi similar entre as diferentes espécies, mas diferente em relação aos requisitos regulamentados, incluindo requisitos com elevado índice de NC (requisitos críticos). Percebeu-se que a maioria das bulas apresentou de 35% a 50% de NC. Além disso, não foram constatadas diferenças significativas no perfil de conformidade das bulas registradas antes e após a publicação da legislação vigente, indicando que não foram tomadas ações por parte dos fabricantes ou comercializantes no sentido de adequação das mesmas após a regulamentação do tema.

Na análise dos escopos dos programas nacionais de monitoramento em relação aos regulamentos internacionais, embora constatado progresso tanto em relação ao número de analitos, como de classes e de matrizes, foi detectado que o PAMVet e o PNCRC não contemplaram o rol de analitos regulamentados pelo *Codex Alimentarius* e União Europeia. Foram identificados, ainda, pela análise das bulas, antimicrobianos registrados no país, mas não controlados nos programas nacionais. Considerando a importância do controle de resíduos em alimentos para a saúde pública, como também a importância da pecuária para a economia nacional, os escopos dos programas nacionais poderiam ser ampliados visando cobrir não somente os medicamentos

constantes nas regulamentações internacionais como também aqueles empregados nas práticas veterinárias no país.

As constatações apresentadas reforçam a necessidade de um estudo crítico das bulas oficiais, pois caso haja correspondência entre o conteúdo das bulas disponibilizadas no Compêndio e aquelas que acompanham os produtos veterinários, cabe ao MAPA adotar ações visando à promoção da adequação das bulas de antimicrobianos à legislação vigente, como uma estratégia para minimizar a ocorrência de resíduos de medicamentos em alimentos.

7. REFERÊNCIAS

ABDALLAH, H. *et al.* Multiresidue analysis of 22 sulfonamides and their metabolites in animal tissues using quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe extraction and high resolution mass spectrometry (hybrid linear ion trap-Orbitrap). **Journal of Chromatography A**, v. 1355, p. 61-72, ago. 2014.

ACAR, J. F.; MOULIN, G. Antimicrobial resistance at farm level. **OIE Revue Scientifique et Technique**, v. 25, n. 2, p. 775-792, ago. 2006.

ALLEN JR, L. V.; ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. *et al.* **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 775 p.

ALMEIDA, André Marinho. **Estratégias corporativas: diversificação com criação de valor estudo de caso de duas empresas farmacêuticas brasileiras**. 2010. 116 f. Dissertação (Mestrado em Administração Pública e de Empresa) - Escola de Administração Pública e de Empresa, Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro, 2010.

ANDREE, S. *et al.* Chemical safety of meat and meat products. **Meat Science**, v. 86, n. 1, p. 38-48, set. 2010.

ANDREU, V. *et al.* Determination of tetracycline residues in soil by pressurized liquid extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 394, n. 5, p. 1329-1339, fev. 2009.

ANDREU, V.; BLASCO, C.; PICÓ, Y. Analytical strategies to determine quinolone residues in food and the environment. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 534-556, 2007.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **PAMVet Monitoramento de Resíduos em Leite Exposto ao Consumo - Relatório 2002-2003**. Brasília: 2005. 31 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=395370&_101_type=document>. Acesso em: 03 mar. 2017.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **PAMVet-Monitoramento de Resíduos em Leite Exposto ao Consumo - Relatório 2004-2005**. Brasília: 2006. 49 p. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/395364/PAMVet+-+Monitoramento+de+Res%C3%ADduos+em+Leite+Exposto+ao+Consumo+-+Relat%C3%B3rio+2004->

2005/f9331fb7-1593-4192-bf64-6e6fdcfb781b?version=1.1>. Acesso em: 03 mar. 2017.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **PAMVet-Monitoramento de Resíduos em Leite Exposto ao Consumo - Relatório 2006-2007**. Brasília: 2009. 76 p. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/395364/PAMVET.pdf/4777c371-e5b5-42e0-9c3f-43670009a802>>. Acesso em: 03 mar. 2017.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA (Brasil). **O que devemos saber sobre medicamentos**. Brasília-DF, 2010. 98 p. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Como acessar o bulário eletrônico**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/como-utilizar-o-bulario-eletronico>>. Acesso em: 15 jul. 2017.

AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade?. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 0, p. 733-736, abr. 2008.

ARNOLD, K. E. Assessing the exposure risk and impacts of pharmaceuticals in the environment on individuals and ecosystems. **Biology Letters**, v. 9, p.1-4, 2013.

ARRAIS, P. S. D.; BARRETO, M. L.; COELHO, H. L. L. Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 4, p. 927-937, abr. 2007.

ARSAND, J. B. *et al.* Determination of aminoglycoside residues in milk and muscle based on a simple and fast extraction procedure followed by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry and time of flight mass spectrometry. **Talanta**, v. 154, p. 38-45, jul. 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS - ABNT. **NBR ISO/IEC 17025**: requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração. Rio de Janeiro: 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS - ABNT. **NBR ISO 22000**: sistemas de gestão da segurança de alimentos: requisitos para qualquer organização na cadeia produtiva de alimentos. Rio de Janeiro, 2006.

AWAD, O. I.; TRAVERS, G. E.; MOUSA, S. A. Drug disposal: current recommendations and environmental concerns. **International Journal Pharmaceutical Reserach**, v. 2, n. 4, p. 1-6, 2010.

BAQUERO, F.; MARTINEZ, J. L.; CANTÓN, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. **Current Opininion in Biotechnology**, v. 19, n. 3, p. 260-265, jun. 2008.

BARAN, W. *et al.* Effects of the presence of sulfonamides in the environment and their influence on human health. **Journal of Hazardous Materials**, v. 196, p. 1-15, nov. 2011.

BARCELLOS, D. E. S. N. *et al.* Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 37, supl. 1, p. s151-s155, 2009.

BARROS, J. A. C. de. **Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde?** Brasília: UNESCO, 2004. 264 p. Disponível em: <<http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001360/136090POR.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2017.

BARROS, J. A. C. Estratégias mercadológicas da indústria farmacêutica e o consumo de medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 17, n. 5, p. 377-386, out. 1983.

BELLO, C. M.; MONTANHA, J. A.; SCHENKEL, E. P. Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, n. 2, p. 75-85, jul./dez. 2002.

BELLONIA, C. C. P; SILVA, O. M. Indicadores de barreiras não-tarifárias nas exportações de carnes do Brasil. **Informe Gepec**, v. 11, n. 1, jan./jun. 2007.

BERENDSEN, B. J. A. *et al.* Comprehensive analysis of β -lactam antibiotics including penicillins, cephalosporins, and carbapenems in poultry muscle using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, n. 24, p. 7859-7874, fev. 2013.

BEZERRA, L. R. *et al.* Caracterização de propriedades agrícolas para pecuária de corte. **Comunicata Scientiae**, Bom Jesus, v. 4, n. 1, p. 75-84, 2013.

BISWAS, A. K. *et al.* Simple multiresidue method for monitoring of trimethoprim and sulfonamide in buffalo meat by high-performance liquid chromatography. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 55, n. 22, p. 8845-8850, out. 2007.

BITTENCOURT, M. S., *et al.* High-throughput multiclass screening method for antibiotic residue analysis in meat using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: a novel minimum sample preparation procedure. **Food Additives Contaminants: Part A: Chemistry, Analysis, Control, Exposure e Risk Assessment**, v. 29, n. 4, p. 508-516, out. 2012.

BLACKWELL, P. A. *et al.* Evaluation of a Lower Tier Exposure Assessment Model for Veterinary Medicines. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, p. 2192-2201, 2005.

BLACKWELL, P. A.; KAY, P.; BOXALL, A. B. A. The dissipation and transport of veterinary antibiotics in a sandy loam soil. **Chemosphere**, v. 67, n. 2, p. 292-299, jan. 2007.

BLASCO, C.; TORRES, C. M.; PICÓCHA, Y. Progress in analysis of residual antibacterials in food. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 9, p. 895-913, out. 2007.

BOGIALLI, S. *et al.* A liquid chromatography-mass spectrometry assay for analyzing sulfonamide antibacterials in cattle and fish muscle tissues. **Analytical Chemistry**, v. 75, n. 8, p. 1798-1804, abr. 2003.

BOGIALLI, S.; DI CORCIA, A. Recent applications of liquid chromatography-mass spectrometry to residue analysis of antimicrobials in food of animal origin. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 395, n. 4, p. 947-966, out. 2009.

BONFILIO, R. *et al.* Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 4, p. 527-535, 2013.

BORRÀS, S. *et al.* Analysis of antimicrobial agents in animal feed. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 30, n. 7, p. 1042-1064, jul./ago. 2011.

BOSCHER, A. *et al.* Development of a multi-class method for the quantification of veterinary drug residues in feedingstuffs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 41, p. 6394-6404, out. 2010.

BOTSOGLOU, N. A.; FLETOURIS, D. J. Residual Antibacterials in Food. In: NOLLET, L. M. L. **Handbook of Food Analysis**. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 2004. p. 879-1643.

BOUNDOUKI, G.; HUMPHRIS, G.; FIELD, A. Knowledge of oral cancer, distress and screening intentions: longer term effects of a patient information leaflet. **Patient Education and Counseling**, v. 53, n. 1, p. 71-77, 2004.

BOUSOVA, K.; SENYUVA, H.; MITTENDORF, K. Quantitative multi-residue method for determination antibiotics in chicken meat using turbulent flow chromatography coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1274, p.19-27, jan. 2013.

BRAIOS, A. *et al.* Uso de antimicrobianos pela população da cidade de Jataí (GO), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 10, p. 3055-3060, out. 2013.

BRASIL. Ministério da Agricultura. Portaria nº 86. Cria o Programa Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Carnes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 7 fev.1979.

BRASIL. **Decreto nº 85.878**, de 07 de abril de 1981. Estabelece normas para execução da Lei nº 3.820, de 11 de novembro de 1960, sobre o exercício da profissão de farmacêutico, e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/decretos/85878.pdf>>. Acesso em 14 abr. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura. Portaria nº 51, de 06 de fevereiro de 1986. Dispõe sobre a instituição do Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal - PNCRB. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 7 fev.1986. Seção 1, p. 2228.

BRASIL. Código de Defesa do Consumidor. Lei 8.078 de 11 de setembro de 1990. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 set. 1990. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 527 de 15 de agosto de 1995. Atribui ao Secretário de Defesa Agropecuária a responsabilidade de coordenar a execução do PNCRB, as incumbências que cita. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 agosto de 1995, Seção 2, p. 6048.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Portaria nº 74, de 11 de junho de 1996**. Aprova os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos: biológicos, farmacêuticos, farmoquímicos e de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário. Disponível em:

<<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao>>. Acesso em 26 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 42, de 20 de dezembro de 1999. Altera o Plano Nacional de Controle de Resíduos em produtos de origem animal - PNCR e os Programas de Controle de Resíduos em Carne - PCRC, Mel - PCRM, Leite - PCRL e Pescado - PCRP. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 dez. 1999. Seção 1, p. 213.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 51, de 17 de dezembro de 2001. Divulga os programas para o ano de 2002 direcionados ao Controle de Resíduos em carne, mel, leite e pescado, componentes do Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal - PNCR. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 28 dez. 2001. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 253, de 16 de setembro de 2003. 2003a. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal - PAMVet. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 18 set. 2003. Seção 1, p. 91-91.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 78, de 19 de dezembro de 2002. 2003b. Aprova os programas para o Controle de Resíduos em carne, mel, leite e pescado para o exercício de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 06 jan. 2003. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 29, de 10 de março de 2003. 2003c. Divulga, na forma dos anexos o sumário das atividades do Programa de Controle de Resíduos em carne e os programas pilotos de leite e pescado executados em 2002. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 abr. 2003. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004. 2004a. Aprova o regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências. **Sistema Integrado de Legislação**, Brasília, DF, 23 abr. 2004. p. 28. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 30 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 11, de 29 de janeiro de 2004. 2004b. Aprova os programas para o Controle de Resíduos em carne, leite e pescado para o exercício de 2004. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 02 fev. 2004. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 56, de 11 de agosto de 2004. 2004c. Divulga o sumário das atividades do Programa de Controle de Resíduos em carne e o programa piloto de pescado executados em 2003, em conformidade com os anexos da presente Portaria. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 19 ago. 2004. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004. 2004d. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 dez. Disponível em: <http://cfo.org.br/wp-content/uploads/2009/10/resolucao_rdc_306_ANVISA_2004.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2016.

BRASIL. Decreto nº 5.351, de 21 de janeiro de 2005. 2005a. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 jan. 2005.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 1, de 07 de janeiro de 2005. 2005b. Aprova os Programas de Controle de Resíduos em Carne, Leite e Pescado para o exercício de 2005. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 jan. 2005. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 15, de 09 de maio de 2005. 2005c. Aprova o regulamento técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário, constante em anexo, que poderá ser utilizado como referência pelas empresas, para fins de registro desses produtos no Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários. **Sistema Integrado de Legislação**, Brasília, DF, 12 mai. 2005. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 30 jul. 2017.

BRASIL. Resolução CONAMA nº 358 de 29 de abril de 2005. 2005d. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 4 mai. 2005. Seção 1, p. 63-65. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=462>>. Acesso em: 26 nov. 2016.

BRASIL. Decreto nº 5.741, de 30 de março de 2006. 2006a. Regulamenta os arts. 27-A, 28-A e 29-A da Lei nº 8.171, de 17 de janeiro de 1991, organiza o sistema unificado de atenção à sanidade agropecuária. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 mar. 2006. Seção 1, p. 82.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 50, de 20 de fevereiro de 2006. 2006b. Aprova os Programas de Controle de Resíduos em carne (bovina, aves, suína e equina), leite, mel, ovos e pescado do exercício de 2006. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 mar. 2006. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 222, de 28 de agosto de 2006. 2006c. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2005, na forma do anexo à presente portaria, em conformidade com a Portaria nº 01, de 7 de janeiro de 2005. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 ago. 2006. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 45, de 22 de março de 2007. 2007a. Aprova o Regimento Interno da Secretaria de Defesa Agropecuária, na forma de Anexo à presente Portaria. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 mar. 2007. Seção 1, p. 6. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/consultarLegislacao.do>>. Acesso em: 03 jun. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 9, de 30 de março de 2007. 2007b. Aprova os programas de controle de resíduos e contaminantes em carne (bovina, aves, suína e equina), leite, mel, ovos e pescado do exercício de 2007. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 04 abr. 2004. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 8, de 30 de março de 2007. 2007c. Publica os

resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2006, na forma do anexo à presente Instrução Normativa, em conformidade com a Portaria nº 50, de 20 de fevereiro de 2006. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 abr. 2007. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 10, de 14 de abril de 2008. 2008a. Aprova os Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em carnes (bovina, aves, suína e equina), leite, mel, ovos e pescado do exercício de 2008. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 abr. 2008. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 9, de 10 de abril de 2008. 2008b. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2007, na forma do Anexo à presente Instrução Normativa, em conformidade com a Instrução Normativa nº 09, de 30 de março de 2007. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 abr. 2008. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Produtos veterinários: orientações para o uso responsável**. Brasília, DF: MAPA/SDA, 2008. 24 p. 2008c. Disponível em: < www.defesa.agricultura.sp.gov.br/www/programas/getdocdoc.php?idform=120>. Acesso em 18 jun. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução normativa nº 26, de 9 de julho de 2009**. 2009a. Disponível em:<<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacaoanimal/arquivosalimentacaoanimal/legislacao/instrucao-normativa-no-26-de-9-de-julho-de-2009.pdf/view>>. Acesso em 30 fev. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 47, de 8 de setembro de 2009**. 2009b. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2814380/RDC+47+09.pdf/c8e87008-a27d-435e-b137-f51e02e45858>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria SDA nº 396, de 23 de novembro de 2009. 2009c. Define os requisitos para a coleta de amostras na propriedade de origem da violação e no estabelecimento de abate ou processamento, ou de ambos, onde a amostra foi coletada como parte do Subprograma de Monitoramento do PNCRB. **Sistema Integrado de Legislação**, Brasília, DF, 24 nov. 2009. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 30 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 14, de 25 de maio de 2009. 2009d. Aprova Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em carnes (bovina, aves, suína e equina), leite, mel, ovos e pescado para o exercício de 2009. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 28 maio 2009. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 15, de 25 de maio de 2009. 2009e. Publica os resultados do monitoramento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2008, na forma dos anexos à presente Instrução Normativa. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 28 maio 2009. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 8, de 29 de abril de 2010. 2010a. Aprova o os Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em Carnes (Bovina, Aves, Suína e Equina), Leite, Mel, Ovos e Pescado para o exercício de 2010. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 maio 2010. Seção 1. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 6, de 16 de março de 2010. 2010b. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2009, na forma dos anexos à presente Instrução Normativa, em conformidade com a Instrução Normativa nº 14, de 25 de maio de 2009. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 mar. 2010. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Manual de coleta do PNCRB - MAPA**. Brasília: MAPA/ACS, 2011. 48 p. 2011a. Disponível em: <

<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/laboratorios/arquivos-publicacoes-laboratorio/manual-de-coleta-de-amostras-2010.pdf/view>>. Acesso em 30 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 24, de 09 de agosto de 2011. 2011b. Publica o Subprograma de Monitoramento em carnes (bovina, aves, suína e equina), leite, mel, ovos e pescado para o exercício de 2011, referente ao Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal - PNCRB. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 ago. 2011. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 6, de 25 de fevereiro de 2011. 2011c. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes dos subprogramas de monitoramento e exploratório em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2010, na forma do anexo à presente Instrução Normativa, em conformidade com a Instrução Normativa nº 08, de 29 de abril de 2010. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 28 fev. 2011. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011. 2011d. Dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 set. 2011. Seção 1, p. 694. Disponível em: <ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2011/iels.set.11/lcls180/U_RS-MS-ANVISA-RDC-50_200911.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 11, de 22 de maio de 2012. 2012a. Publica o Subprograma de Monitoramento em Carnes (bovina, aves, suína e equina), leite, pescado, mel, ovos e avestruz para o exercício de 2012, referente ao Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal - PNCRB. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 25 maio 2012. Seção 1. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 7, de 4 de abril de 2012. 2012b. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes dos subprogramas de monitoramento e exploratório em (carnes bovina, suína, de aves e equina), em leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2011, na forma de anexos à presente Instrução Normativa, em conformidade com a Instrução Normativa nº 24, de 09 de agosto de 2011. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 05

abr. 2012. Seção 1. Disponível em:
<<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 17, de 29 de maio de 2013. 2013a. Publica o Subprograma de Monitoramento em Carnes (bovina, aves, suína, equina, caprina e ovina, e de avestruz), leite, pescado, mel e ovos para o exercício de 2013, referente ao Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal - PNCRB. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 maio 2013. Seção 1. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animais/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 7, de 27 de março de 2013. 2013b. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes dos subprogramas de monitoramento e exploratório em carnes (bovina, suína, de aves, de avestruz e equina), em leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2012, na forma dos anexos à presente Instrução Normativa, em conformidade com a Instrução Normativa nº 11, de 22 de maio de 2012. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 abr. 2013. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Intercâmbio Comercial do Agronegócio**: principais mercados de destino. Brasília: MAPA/ACS, 2013. 496 p. 2013c. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/relacoesinternacionais/arquivos-daspublicacoes/intercambio_comercial_do_agronegocio_principais_mercados_de_destino_edicao_2013.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2018.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 11, de 05 de maio de 2014. Publica o Subprograma de Monitoramento em Carnes (bovina, aves, suína e equina) leite, pescado, mel e ovos para o exercício de 2014, referente ao Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes - PNCRB. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 07 maio 2014. Seção 1. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Revisão do estudo do complexo do agronegócio do cavalo**. Brasília: MAPA, 2016. 56 p. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/camaras-setoriais/tematicas/documentos/camaras-setoriais/equideocultura/anos-anteriores/revisao-do-estudo-do-complexo-do-agronegocio-do-cavalo>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Exportação**. 03 jan. 2017. 2017a. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/exportacao>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 09, de 21 de fevereiro de 2017. 2017b. Publica o plano de amostragem e limites de referência para o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal - PNCRC de 2017 para as cadeias de carnes bovina, suína, caprina, ovina, equina, coelho, aves, avestruz, de leite, pescado, mel e ovos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 08 mai. 2017. Disponível em: <<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=visualizarAtoPortalMapa&chave=1775629259>>. Acesso em: 15 mar. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Plano de nacional de controle de resíduos e contaminantes PNCRC / Animal**. Brasília: MAPA, 2017. 2017c. Disponível em: <www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>. Acesso em: 23 mar. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Instrução Normativa nº 13, de 15 de julho de 2015**. 2017d. Publica o Subprograma de Monitoramento e Subprograma Exploratório do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes - PNCRC de 2015 para as cadeias de carnes bovina, suína, caprina, ovina, equina, coelho, aves, avestruz, de leite, pescado, mel e ovos. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Amostragem do plano nacional de controle de resíduos e contaminantes para o ano 2016**. 2017e. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Instrução Normativa nº 22, de 07 de abril de 2015**. 2017f. Divulga os resultados do subprograma de monitoramento e do subprograma exploratório do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes - PNCRC do ano 2014, das cadeias de carnes bovina, suína, caprina, ovina, equina, de ave e de avestruz e cadeias de leite, ovos, mel e pescado, na forma dos anexos I e II desta Portaria. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/documentos-da-pncrc/resultados-pncrc-2014.pdf>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Resultados gerais do subprograma de monitoramento e subprograma exploratório do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes - PNCRC 2015**. 2017g. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Resultados gerais do subprograma de monitoramento e subprograma exploratório do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes - PNCRC 2016**. 2017h. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Intercâmbio Comercial do Agronegócio: principais mercados de destino**. Brasília: MAPA/ACS, 2018. 256 p. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/relacoes-internacionais/documentos/intercambio-comercial-do-agronegocio-10a-edicao/IntercambioComercial2017_web.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2018.

BRITO, M. A. V. P. Resíduos de antibióticos no leite: um problema que tem solução. EMBRAPA. **Embrapa gado de leite**. Juiz de Fora, 2006. Disponível em: <<http://www.cnpqgl.embrapa.br>>. Acesso em 20 de maio de 2016.

BRITO, M. A. V. P.; LANGE, C. C. **Resíduos de antibióticos no leite**. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, 2005. 3 p. (Comunicado Técnico, 44). Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/593157/residuos-de-antibioticos-no-leite>>. Acesso em: 15 fev. 2017.

BUCHBERGER, W. W. Current approaches to trace analysis of pharmaceuticals and personal care products in the environment. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 4, p. 603-618, jan. 2011.

BURAPADAJA, S.; TANTIPATHANANANDH, P.; SIRITHUNYALUG, B. Consumer's opinions on reading a medicine leaflet. **CMU Journal of Science**, v. 3, n. 2, p. 155-167, 2004.

CALDEIRA, T. R.; NEVES, E. R. Z.; PERINI, E. Evolução histórica das bulas de medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 737-743, abr. 2008.

CAMAPUM, J. L. R. *et al.* Bulas de medicamentos veterinários como ferramenta de informações técnicas e científicas. **Revista Enciclopédia Biosfera - Centro Científico Conhecer**, Goiânia, v. 10, n. 18, p. 715-725, 2014.

CANTALEJO, I. M. B.; LORDA, P. S. Can patients read what we want them to read? Analysis of the readability of printed materials for health education. **Atención Primaria**, v. 31, n. 7, p. 409-414, abr. 2003.

CAPANEMA, L. X. L. *et al.* Panorama da indústria farmacêutica veterinária. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 25, p. 157-174, mar. 2007.

CAPLETON, A. C. *et al.* Prioritising veterinary medicines according to their potential indirect human exposure and toxicity profile. **Toxicology Letters**, v. 163, n. 3, p. 213-223, jun. 2006.

CARRETERO, V.; BLASCO, C.; PICÓ, Y. Multi-class determination of antimicrobials in meat by pressurized liquid extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1209, n. 1-2, p. 162-173, out. 2008.

CASELANI, Kelly. **Percepção de risco sanitário na bovinocultura de corte no estado de São Paulo**. Orientador: Antonio Sergio Ferraudo, 2014. 212 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2014.

CASTANON, J. I. R. History of the use of antibiotic as growth promoters in european poultry feeds. **Poultry Science**, v. 86, p. 2466-2471, 2007.

CAVACO, A.; SANTOS, A. L. Evaluation of health literacy and the readability of information leaflets. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 918-922, out. 2012.

CEPURNIEKS, G. *et al.* The development and validation of a rapid method for the determination of antimicrobial agent residues in milk and meat using ultra performance liquid chromatography coupled to quadrupole - orbitrap mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 102, p.184-192, jan. 2015.

CERDÁ J. C. M. *et al.* Mejora de la información sanitaria contenida en los prospectos de los medicamentos: expectativas de pacientes y de profesionales sanitarios. **Atención Primaria**, v. 42, n. 1, p. 22-27, jan. 2010.

CHEE-SANFORD, J. C. *et al.* Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste. **Journal of Environmental Quality**, v. 38, n. 3, p.1086-1108, mai./jun. 2009.

CHENCHI, L. H. **Análise da apropriação pública de bulas de medicamentos por usuários de uma unidade básica de saúde.** 2013, 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciência, Tecnologia e Sociedade) - Centro de Educação e Ciências Humanas, Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2013.

CHIAOCHAN, C. *et al.* Efficient hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the multiclass analysis of veterinary drugs in chicken muscle. **Analytica Chimica Acta**, v. 682, n. 1-2, p.117-129, dez. 2010.

CHIESA, L. M. *et al.* Antibiotic use in heavy pigs: comparison between urine and muscle samples from food chain animals analysed by HPLC-MS/MS. **Food Chemistry**, v. 235, p. 111-118, nov. 2017.

CHOU, R. *et al.* AHRQ series paper 4: assessing harms when comparing medical interventions: AHRQ and the effective health care program. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 63, n. 5, p. 502-512, mai. 2010.

CIFUENTES, A. Food analysis: present, future, and foodomics. **International Scholarly Research Network Analytical Chemistry**, v. 2012, n. 2012, p. 1-16.

CINTRA, A. D. Bulas de medicamentos alemãs e brasileiras em contraste: alguns resultados da análise linguística. **Pandaemonium Germanicum**, São Paulo, v. 15, n. 20, p. 224-261, dez. 2012. Disponível em: <www.fflch.usp.br/dlm/alemao/pandaemoniumgermanicum>. Acesso em 17 jan. 2017.

COCHRAN, W. G. Some methods for strengthening the common X^2 tests. **Biometrics**, v. 10, n. 4, p. 417-451, 1954.

COMPANYÓ, R. *et al.* Antibiotics in food: Legislation and validation of analytical methodologies. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 395, n. 4, p. 877-891, jul. 2009.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução CFF nº 504**, de 29 de maio de 2009. Regulamenta as atividades do farmacêutico na indústria de produtos veterinários de natureza farmacêutica. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/504.pdf>>. Acesso em 30 mar. 2017.

COSTA e NETTO. Desenvolvimento e aplicação de métodos para a determinação de ivermectina em medicamentos de uso veterinário. **Química Nova**, Campinas, v. 35, n. 3, p. 616-622, set. 2012.

COSTA, Héber Brenner Araújo. **Impactos Econômicos no Agronegócio Brasileiro Correlacionado à implementação do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes - PNCRC de forma Ampla e Eficaz pelo Estado**. 2008. Monografia (Especialização em Gestão de Agronegócio) - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

DASENAKI, M. E. *et al.* Qualitative multiresidue screening method for 143 veterinary drugs and pharmaceuticals in milk and fish tissue using liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 18, p. 4493-4508, mar. 2015.

DASENAKI, M. E.; BLETSOU, A. A.; THOMAIDIS, N. S. Antibacterials. In: NOLLET, L. M. L.; TOLDRA, F. (Ed.). **Handbook of Food Analysis**. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2015. Section IV, v. II, p. 53-85.

DASENAKI, M. E.; MICHALI, C. S.; THOMAIDIS, N. S. Analysis of 76 veterinary pharmaceuticals from 13 classes including aminoglycosides in bovine muscle by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1452, p. 67-80, jun. 2016.

DASENAKI, M. E.; THOMAIDIS, N. S. Multi-residue determination of 115 veterinary drugs and pharmaceutical residues in milk powder, butter, fish tissue and eggs using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 880, p. 103-121, jun. 2015.

DASENAKI, M. E.; THOMAIDIS, N. S. Multi-residue determination of seventeen sulfonamides and five tetracyclines in fish tissue using a multi-stage LC-ESI-MS/MS approach based on advanced mass spectrometric techniques. **Analytica Chimica Acta**, v. 672, p. 93-102, abr. 2010.

DE BRABANDER *et al.* Residue analysis: Future trends from a historical perspective. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 46, p. 7964-7976, nov. 2009.

DELGADO, F. E. F. *et al.* Verminoses dos bovinos: percepção de pecuaristas em Minas Gerais. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, v. 18, n. 3, p. 29-33, jul./set. 2009.

DI CORCIA, A.; NAZZARI, M. Liquid chromatographic–mass spectrometric methods for analyzing antibiotic and antibacterial agents in animal food products. **Journal of Chromatography A**, v. 974, p. 53-89, 2002.

DICKINSON, D.; RAYNOR, D. K. T. Ask the patients-they may want to know more than you think. **Education and Debate**, v. 327, p. 861-864, out. 2003.

DIDONET, Juliana. **Dissertação Avaliação da bula de medicamentos sob a ótica dos idosos**. 2007,137 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

DINIZ, S. A.; SILVA, M. X.; HADDAD, J. P. A. Análise de risco para resíduos de avermectina na carne bovina: um desafio para abertura de mercados em face da segurança alimentar. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, n. 77, p. 57-72, set. 2015.

DOLLIVER, H.; GUPTA, S. Antibiotic losses in leaching and surface runoff from manure-amended agricultural land. **Journal of Environmental Quality**, v. 37, p. 1227-1237, mai./jun. 2008.

DOLLIVER, H.; KUMAR, K.; GUPTA, S. Sulfamethazine uptake by plants from manure-amended soil. **Journal of Environmental Quality**, v. 36, p.1224-1230, jul./ago. 2007.

DORNE, J. L. C. M. *et al.* Combining analytical techniques, exposure assessment and biological effects for risk assessment of chemicals in food. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 28, n. 6, p. 695-707, jun. 2009.

DOYLE, M. P.; ERICKSON, M. C. Emerging microbiological food safety issues related to meat. **Meat Science**, v. 74, n. 1, p. 98-112, set. 2006.

DRESCH, A. P.; AMADOR, T. A.; HEINECK, I. Conhecimento dos pacientes sobre medicamentos prescritos por odontólogos no sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 2, p. 475-484, 2016.

DURANTE-MANGONI, E. *et al.* Do we still need the aminoglycosides? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 33, n. 3, p. 201-205, mar. 2009.

EFE. Rússia proíbe importação de carne suína de 10 empresas do Brasil. **G1, Economia**, 02 out. 2013. Disponível em: <<http://g1.globo.com/economia/noticia/2013/10/russia-proibe-importacao-de-carne-suina-de-10-empresas-brasileiras.html>>. Acesso: 13 jul. 2017

EICKHOFF, P.; HEINECK, I.; SEIXAS, L. J. Gerenciamento e destinação final de medicamentos: uma discussão sobre o problema. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 1, p. 64-68, 2009.

EUROPEAN COMMISSION. 2002/657/EC: Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results (Text with EEA relevance) (notified under document number C(2002)3044) **Official Journal of the European Communities**, Brussels, L.221, p. 08–36, 2002.

EUROPEAN COMMISSION. Commission Regulation 378/2005/EC of 4th March 2005 on detailed rules for the implementation of Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council as regards the duties and tasks of the Community Reference Laboratory concerning applications for authorisations of feed additives. **Official Journal of the European Union**, L59, v. 48, p. 8-15, Mar. 2005.

EUROPEAN COMMISSION. Commission Regulation EU/37/2010 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. **Official Journal of the European Union**, L15, p. 1-72, Jan. 2010.

EUROPEAN COMMISSION. Council Directive 96/23/EC of 29 April 1996 on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and 86/469/EEC and Decisions 89/187/EEC and 91/664/EEC. **Official Journal of the European Union**, L 125, p. 10-32, mai. 1996.

EUROPEAN COMMISSION. **DG SANCO 2007/7315**: final report of a mission carried out in Brazil from 27 February to 8 March 2007 concerning the evaluation of the control of residues and contaminants in live animals and animal products, including controls on veterinary medicinal. Published: 09 Aug. 2007. Disponível em: <http://ec.europa.eu/food/auditsanalysis/audit_reports/details.cfm?rep_id=1761>. Acesso em: 22 jul. 2017.

EUROPEAN COMMISSION. **DG SANCO 2008/7770**: final report of a mission carried out in Brazil from 04 March to 12 March 2008 in order to evaluate the control of residues and contaminants in live animals and animal products, including controls on veterinary medicinal. Published: 13 Aug. 2008. Disponível em: <http://ec.europa.eu/food/audits-analysis/audit_reports/details.cfm?rep_id=2018>. Acesso em: 22 jul. 2017.

EUROPEAN COMMISSION. **DG SANCO 2011-8862**: final report of an audit carried out in Brazil from 21 February to 02 March 2011 in order to evaluate the monitoring of residues and contaminants in live animals and animal products, including controls on veterinary medicinal products. Published: 12 July 2011. Disponível em: <http://ec.europa.eu/food/audits-analysis/audit_reports/details.cfm?rep_id=2703>. Acesso em: 22 jul. 2017.

EUROPEAN COMMISSION. **DG SANCO 7712/2005**: final report of a mission carried out in Brazil from 23 November to 1 December 2005 concerning the evaluation of the control of residues and contaminants in live animals and animal products, including controls on veterinary medicinal products. Published: 21 June 2006. Disponível em: <http://ec.europa.eu/food/audits-analysis/audit_reports/details.cfm?rep_id=1495>. Acesso em: 22 jul. 2017.

EUROPEAN COMMISSION. **DG SANCO 9047/2003**: final report of a mission carried out in Brazil from 30 June to 10 July 2003 in order to evaluate the control of residues in live animals and animal products. Disponível em: <http://ec.europa.eu/food/audits-analysis/audit_reports/details.cfm?rep_id=964>. Acesso em: 22 jul. 2017.

EUROPEAN COMMISSION. **DG(SANCO) 2013-6850**: final report of an audit carried out in Brazil from 21 to 31 May 2013 in order to evaluate the control of residues and contaminants in live animals and animal products including controls on veterinary medicinal products. Published: 26 Feb. 2014. Disponível em: <http://ec.europa.eu/food/audits-analysis/audit_reports/details.cfm?rep_id=3209>. Acesso em: 22 jul. 2017.

FALQUETO, E.; CYNAMON, K. D.; FACCHETTI, A. R. Como realizar o correto descarte de resíduos de medicamentos? **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 3283-3293, 2010.

FAO/WHO. Codex Alimentarius Commission. **Codex Alimentarius International Food Standards**. Disponível em: <<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-home/en/>>. Acesso em: 20 de jul. 2017.

FAO/WHO. Codex Alimentarius Commission. **Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods**. Switzerland: CAC/MRL, 2-2015. 41 p.

FAO/WHO. Codex Alimentarius Commission. **Codex guidelines for the establishment of a regulatory programme for control of veterinary drug residues in foods**. CAC/GL n° 16-1993. 46 p. Disponível em: <http://www.codexalimentarius.net/web/standard_list.do?lang=en>. Acesso em 23 mai. 2017.

FAO/WHO. Codex Alimentarius Commission. **Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance program associated with the use of veterinary drugs in food producing animals**. Italy: CAC/GL 71-2009. 42 p.

FEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS - FAEMG. **Diagnóstico da pecuária bovina de corte em Minas Gerais**. Belo Horizonte: Sistema FAEMG, 2016. 147p. Disponível em: <<http://www.pecuariasustentavel.org.br/wpcontent/uploads/2016/06/Diagn%C3%B3stico-Pecu%C3%A1ria-de-Corte-em-Minas-Gerais-Sistema-FAEMG-2016.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

FERNANDES, D. D.; PRADO, G. A. F. Levantamento do perfil dos produtores e critérios para escolhas de touros em Aquidauana, Mato Grosso do Sul. **Cadernos de Pós-Graduação da FAZU**, v. 1, 2010. Disponível em: <<http://www.fazu.br/ojs/index.php/posfazu/article/viewFile/309/215>>. Acesso em: 11 mar. 2017.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO) / WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) **Codex Alimentarius; Method Validation, Joint Fao/Who Food Standards Programme, Codex on Methods of Analysis and Sampling**, Budapeste, 2001.

FREITAS, A.; BARBOSA, J.; RAMOS, F. Multi-residue and multi-class method for the determination of antibiotics in bovine muscle by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Meat Science**, v. 98, n. 1, p. 58-64, set. 2014.

FUSSELL, R. J. *et al.* Investigation into the occurrence in food of veterinary medicines, pharmaceuticals, and chemicals used in personal care products. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 17, p. 3651-3659, fev. 2014.

GARCÍA-REYES, J. F. *et al.* Large scale pesticide multiresidue methods in food combining liquid chromatography - time-of-flight mass spectrometry and tandem mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 79, n. 19, p. 7308-7323, ago. 2007.

GBYLIK-SIKORSKA, M. *et al.* Liquid chromatography–tandem mass spectrometry multiclass method for the determination of antibiotics residues in water samples from water supply systems in food-producing animal farms. **Chemosphere**, v. 119, p. 8-15, jan. 2015.

GENTILI, A.; PERRET, D.; MARCHESE, S. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for performing confirmatory analysis of veterinary drugs in animal-food products. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 24, n. 7, p. 704-733, 2005.

GERAGE, Jacqueline Mary. **Exposição aos resíduos de agrotóxicos por meio do consumo alimentar da população brasileira**. 2016. 102 f. Dissertação (Mestrado em

Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2016.

GOMEZ, F. Uso racional de los antibióticos. In: CONGRESOS. JORNADAS PROFESIONALES DE AVICULTURA, 2011. España. **Anais...Espanha**: 2011.

GONÇALVES, S. A. *et al.* Bulas de medicamentos como instrumento de informação técnico-científica. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. 33-39, 2002.

GOWIK, P. The validation of methods for regulatory purposes in the control of residues. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 46, p. 8051-8058, nov. 2009.

GRANDE Dicionário Houaiss. Disponível em: <<http://houaiss.uol.com.br>>. Acesso em: 02 ago. 2017.

GRANELLI, K.; BRANZELL, C. Rapid multi-residue screening of antibiotics in muscle and kidney by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 586, n. 1-2, p. 289-295, mar. 2007.

GROOMS, D. L. *et al.* Short communication: use of the BetaStar plus assay for detection of ceftiofur antimicrobial residues in milk from individual cows following intramammary treatment for mastitis. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 9, p. 6270-6277, set. 2015.

GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. **Guia de Antimicrobianos em Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2010. 267 p.

GUSTAFSSON, J. *et al.* Patient information leaflets - patients' comprehension of information about interactions and contraindications. **Pharmacy World and Science**, v. 27, n. 1, p. 35-40, fev. 2005.

GWALTNEY-BRANT, S. M., RUMBEITHA, W. K. Newer antidotal therapies. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 32, n. 2, p. 323-339, mar. 2002.

HALLING-SØRENSEN, B.; SENGELOV, G.; TJORNELUND, J. Toxicity of Tetracyclines and Tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 42, n. 3, p. 263-271, abr. 2002.

HAMMERSCHMIDT, C. **Tipografia em bulas de medicamento digitais para acesso ao Bulário Eletrônico em dispositivos de interação móvel**. 2014. 287 p. Dissertação (Mestrado em Desing) - Setor de Artes, Comunicação e Desing, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

HOFF, R. B. *et al.* Analytical quality assurance in veterinary drug residue analysis methods: matrix effects determination and monitoring for sulfonamides analysis. **Talanta**, v. 132, p. 443-450, jan. 2015.

HOFF, R. B. *et al.* Analytical quality assurance in veterinary drug residue analysis methods: matrix effects determination and monitoring for sulfonamides analysis. **Talanta**, v. 132, p. 443-450, jan. 2015.

HOFF, Rodrigo. **Análise de resíduos de sulfonamidas em alimentos por eletroforese capilar e espectrometria de massas**. 2008. 134 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

HORNISH, R. E.; KOTARSKI, S. F. Cephalosporins in veterinary medicine-ceftiofur use in food animals. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 2, n. 7, p. 717-731, jul. 2002.

IBÁÑEZ, M. *et al.* Importance of MS selectivity and chromatographic separation in LC-MS/MS-based methods when investigating pharmaceutical metabolites in water. Dipyrone as a case of study. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 47, n. 8, p. 1040-1046, ago. 2012.

IFAH - INTERNATIONAL FEDERATION FOR ANIMAL HEALTH. **Animal Health Industry Global Market Review**. Disponível em: <<http://www.healthforanimals.org>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA - INMETRO. **Histórico do Comitê Codex Alimentarius do Brasil - CCAB**. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/qualidade/comites/codex_ccab.asp>. Acesso em: Acesso em: 20 de jul. 2017.

JIMÉNEZ, V. *et al.* Development and validation of a multiclass method for the analysis of antibiotic residues in eggs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 11, p. 1443-1451, mar. 2011.

JONES, G. M. **On-farm tests for drug residues in milk**. Petersburg: Virginia State University, 1999. 6 p.

KAKLAMANOS, G.; VINCENT, U., HOLST, C. V. Analysis of antimicrobial agents in pig feed by liquid chromatography coupled to orbitrap mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1293, p. 60-74, jun. 2013.

KANTIANI, L. *et al.* Emerging food contaminants: a review. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 398, n. 6, p. 2413-2427, nov. 2010.

KAUFMANN, A. *et al.* Development of an improved high resolution mass spectrometry based multi-residue method for veterinary drugs in various food matrices. **Analytica Chimica Acta**, v. 700, n. 1-2, p. 86-94, ago. 2011.

KAUFMANN, A. *et al.* Multi-residue quantification of veterinary drugs in milk with a novel extraction and cleanup technique: Salting out supported liquid extraction (SOSLE). **Analytica Chimica Acta**, v. 820, p. 56-68, abr. 2014.

KEMPER, N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. **Ecological Indicators**, v. 8, n. 1, p. 1-13, jan. 2008.

KIM K. R. *et al.* Occurrence and environmental fate of veterinary antibiotics in the terrestrial environment. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 214, n. 1-4, p. 163-174, abr. 2011.

KITCHING, J. B. *et al.* Patient information leaflets - the state of the art. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 83, n. 5, p. 298-300, mai. 1990.

KJELDGAARD, J. *et al.* Residual antibiotics disrupt meat fermentation and increase risk of infection. **mBio**, v. 3, n. 5, p. 1-4, ago. 2012.

KOESUKWIWAT, U.; JAYANTA, S.; LEEPIPATPIBOON, N. Validation of a liquid chromatography-mass spectrometry multi-residue method for the simultaneous determination of sulfonamides, tetracyclines, and pyrimethamine in milk. **Journal of Chromatography A**, v. 1140, p. 147-156, 2007.

KOOLS, S. A. E.; MOLTMANN, J. F.; KNACKER, T. Estimating the use of veterinary medicines in the European Union. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 50, n. 1, p. 59-65, fev. 2008.

KORB, A. *et al.* Riscos para a Saúde Humana do Uso de Antibióticos na Cadeia Produtiva Leiteira. **Revista de Saúde Pública de Santa Catarina**, Florianópolis, v. 4, n. 1, p. 21-36, jul./dez. 2011.

KUKANICH, B. *et al.* Effect of formulation and route of administration on tissue residues and withdrawal times. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 15, n. 10, p. 1574-1577, nov. 2005.

KUMAR, K. *et al.* Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment. **Advances in Agronomy**, v. 87, p. 1-54, 2005a.

KUMAR, K. *et al.* Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure. **Journal of Environmental Quality**, v. 34, n. 6, p. 2082-2086, out. 2005b.

LASTE, G. *et al.* Papel do agente comunitário de saúde no controle do estoque domiciliar de medicamentos em comunidades atendidas pela estratégia de saúde da família. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 5, p. 1305-1312, mai. 2012.

LAXMINARAYAN, R. *et al.* Antibiotic resistance - The need for global solutions. **The Lancet Infectious Diseases Commission**, v. 13, n. 12, p. 1057-1098, dez. 2013.

LE BIZEC, B.; PINEL, G.; ANTIGNAC, J. P. Options for veterinary drug analysis using mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 46, p. 8016-8034, nov. 2009.

LEDERER, J. **Enciclopédia moderna de higiene alimentar: intoxicações alimentares**. São Paulo: Manole, 1991. p. 205-215.

LEES, P; TOUTAIN, P. L. The role of pharmacokinetics in veterinary drug residues. **Drug Testing and Analysis**, v. 4, n. 51, p. 34-39, ago. 2012.

LEHOTAY, S. J. *et al.* Rapid analysis of aminoglycoside antibiotics in bovine tissues using disposable pipette extraction and ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1313, p. 103-112, 2013.

LEITE, L. C. *et al.* Prescrição de medicamentos veterinários por leigos: um problema ético. **Revista Acadêmica**, Curitiba, v. 4, n. 4, p. 43-47, out./dez. 2006.

LEÓN, N. *et al.* Wide-range screening of banned veterinary drugs in urine by ultra high liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1258, p. 55-65, out. 2012.

LEWIS M. A.; NEWTON, J. T. Provision of effective information. An evaluation of the quality of commercially produced patient information leaflets. **British Dental Journal**, v. 201, n. 2, p. 114-119, jul. 2006.

LIMA, Arina Lopes de. **Pesquisa de resíduos de anticoccidianos por LC-MS/MS em frangos de corte submetidos a tratamento farmacológico**. 2016. 73 f. Tese (Doutorado em Veterinária) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.

LINS, E.S.; CONCEIÇÃO, E.S.; MAURICIO, A. Q. Evolution of a residue laboratory network and the management tools for monitoring its performance. **Food Additives and Contaminants**, v. 29, n. 4, p. 490-496, abr. 2012.

LYRA JUNIOR, D. P. *et al.* Bulas de medicamentos usados por idosos com hipertensão: adequação da informação à regulamentação sanitária e possíveis implicações para a saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 6, p. 2917-2924, 2010.

MAAT, H. P.; LENTZ, L. Improving the usability of patient information leaflets. **Patient Education and Counseling**, v. 80, n. 1, p. 113-119, jul. 2009.

MACDONALD, P. L.; GARDNER, R. C. Type i error rate comparisons of post hoc procedures for i j chi-square tables. **Educational and Psychological Measurement**, v. 60, n. 5, p. 735-754, 2000.

MACEDO, F. *et al.* Short communication: Macrocyclic lactone residues in butter from Brazilian markets. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 6, p. 3695-3700. jun. 2015.

MALIK, A. K.; BLASCO, C.; PICÓ, Y. Liquid chromatography-mass spectrometry in food safety. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 25, p. 4018-4040, jun. 2010.

MALUTA, J. R. Alterações em medicamentos mal acondicionados: uma estratégia para desenvolver habilidades investigativas, comunicação científica e interdisciplinaridade nas aulas de química. **Química Nova**, v. 37, n. 7, p. 1244-1248, jul. 2014.

MARAZUELA, M. D.; BOGIALLI, S. A Review of novel strategies of sample preparation for the determination of antibacterial residues in foodstuffs using liquid chromatography-based analytical methods. **Analytica Chimica Acta**, v. 645, n. 1-2, p. 5-17, jul. 2009.

MARSHALL, B. M.; LEVY, S. B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 4, p. 718-733, out. 2011.

MARTÍNEZ, J. L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. **Science**, v. 321, n. 5887, p. 365-367, jul. 2008.

MARTINS, E. C. P.; TEIXEIRA, G. H. A. (Ed.). **Atualidades em Ciências de Alimentos e Nutrição para Profissionais da Saúde**. São Paulo: Varela, 2014. 402 p.

MARTINS, M. T. *et al.* Multiclass and multi-residue determination of antibiotics in bovine milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Combining efficiency of milk control and simplicity of routine analysis. **International Dairy Journal**, v. 59, p. 44-51, 2016.

MAURICIO, A. Q.; LINS, E. S. The National Agricultural Laboratories of Brazil and the control of residues and contaminants in food. **Food Additives and Contaminants**, v. 29, n. 4, p. 482-489, abr. 2012.

MAURICIO, A. Q.; LINS, E. S.; ALVARENGA, M. B. A National Residue Control Plan from the analytical perspective - The Brazilian case. **Analytica Chimica Acta**, v. 637, n. 1-2, p. 333-336, abr. 2009.

McEWEN, S. A.; FEDORKA-CRAY, P. J. Antimicrobial use and resistance in animals. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 34, suppl. 3, p. S93-S106, jun. 2002.

MEDEIROS, M. S. G.; MOREIRA, L. M. F.; LOPES, C. C. G. O. Descarte de medicamentos: programas de recolhimento e novos desafios. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 4, p. 651-662, 2014.

MEETING OF THE JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES, 66, 2006, Rome. **Residues of veterinary drugs**. Rome: FAO/WHO, 2006.

MELO, Gilvânia de. Gilvânia de Melo: depoimento. [2008]. Entrevistadora: Stephania Padovani. **Revista Brasileira de Desing da Informação**, v. 5, n. 3, p. 62-64, 2008. Entrevista concedida à Revista InfoDesign. Disponível em: <<https://www.infodesign.org.br/infodesign/article/view/64>>. Acesso em 15 nov. 2016.

MIGUEL, G. C.; ORLANDO, E. A.; SIMIONATO, A. V. C. Quantificação de antibióticos beta-lactâmicos em medicamentos veterinários: determinação de amoxicilina e ampicilina por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**, v. 36, n. 8, p. 1214-1221, jun. 2013.

MINIUSSI, J. T. Resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal. In: CHARLES, T. P.; FURLONG, J. **Doenças dos bovinos de leite adultos**. Coronel Pacheco: EMBRAPA-CNPGL, 1992, p. 169-174.

MOATS, W. A. The effect of processing on veterinary residues in foods. In: JACKSON, L. S.; KNIZE, Mark G.; MORGAN, Jeffrey N. (Ed.). **Impact of Processing on Food Safety**. New York: Plenum Publishers, 1999, cap. 15. p. 233-241.

MOL, H. G. J. et al. Identification in residue analysis based on liquid chromatography with tandem mass spectrometry: Experimental evidence to update performance criteria. **Analytica Chimica Acta**, v. 873, p. 1-13, mai, 2015.

MORRIS, L. A. *et al.* Rationale for patient package inserts. **American of Journal Hospital Pharmacy**, v. 35, n. 2, p. 179-84, 1978.

MOULIN, G. *et al.* A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 62, n. 3, p. 617-625, set. 2008.

MOURA, José Fábio Paulino. **Análise tecnológica e sócio-econômica da produção de leite bovino no Cariri da Paraíba**. Orientador: Edgard Cavalcanti Pimenta Filho. 2009. 120 f. Tese (Doutorado Integrado em Zootecnia) - Universidade Federal Rural do Pernambuco e Universidade Federal do Ceará, Areia, 2009.

NASR, J. J.; SHALAN, S.; BELAL, F. Simultaneous determination of tylosin and josamycin residues in muscles, liver, eggs and milk by MLC with a monolithic column and time-programmed UV detection: application to baby food and formulae. **Chemistry Central Journal**, v. 8, n. 37, p. 1-9, jun. 2014.

NERO, L. A. *et al.* Resíduos de antibióticos em leite cru de quatro regiões leiteiras no Brasil. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 27, n. 2, p. 391-393, abr./jun. 2007.

NETO, João Palermo. Os antimicrobianos e a resistência bacteriana na avicultura: depoimento [09 set. 2014]. **Avicultura Industrial**, Ed. 1235, ano 105, n. 72014. Entrevista concedida à Revista Avicultura Industrial. Disponível em:

<<https://www.aviculturaindustrial.com.br/imprensa/os-antimicrobianos-e-a-resistencia-bacteriana-na-avicultura/20140909-083737-q039>>. Acesso em: 16 nov. 2016.

NETTO, D. P. *et al.* Levantamento dos principais fármacos utilizados no rebanho leiteiro do Estado do Paraná. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, Maringá, v. 27, n. 1, p. 145-151, jan./mar. 2005.

NEULS, Gisele. Cerca de 15% dos medicamentos veterinários consumidos no Brasil são piratas. **Canal Rural**, Esteio, 3 set. 2014. Disponível em: <<http://www.canalrural.com.br/noticias/pecuaria/cerca-dos-medicamentos-veterinarios-consumidos-brasil-sao-piratas-8197>>. Acesso em: 22 jul. 2017.

NUNES, B. C. *et al.* Análise histórica da pesquisa de antimicrobianos do programa nacional de controle de resíduos e contaminantes em leite, Brasil. **Revista Brasileira de Agrotecnologia**, v. 7, n. 1, p. 54-58, 2017.

OHI, M. Exposição humana a medicamentos veterinários e agrotóxicos. In: TREBIEN, H. A. **Medicamentos: benefícios e riscos com ênfase na automedicação**. Curitiba: H. A. Trebien, 2011. cap. 20, p. 243-254.

OIE - WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. **Guide to prudent use of antimicrobial agents in dairy production**. Brussels: International Dairy Federation, 2013. 56 p.

OLIVAL, A. A.; SPEXOTO, A. A. Leite informal no Brasil: aspectos sanitários e educativos. **Revista Higiene Alimentar**, São Paulo, v. 18, n. 119, p. 2-17, abr. 2004.

OLIVARES, I. R. B.; LOPES, F. A. Essential steps to providing reliable results using the analytical quality assurance cycle. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 35, p. 109-121, mai. 2012.

OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V. Alteração e conservação de medicamentos. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 9, n. 115, p. 11-17, 1999.

OLIVEIRA, L. C. *et al.* Perfil de isolamento microbiano em cães com otite média e externa associadas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 58, n. 6, p. 1009-1017, dez. 2006.

ÖNAL, A. Overview on liquid chromatographic analysis of tetracycline residues in food matrices. **Food Chemistry**, v. 127, n. 1, p. 197-203, jul. 2011.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OPAS/OMS; BRASIL. Ministério da Saúde. **Avaliação da assistência farmacêutica no Brasil: estrutura, processo e resultados**. Brasília: OPAS/OMS, Ministério da Saúde, 2005. 260 p. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_assistencia_farmaceutica_estrutura_resultados.pdf>. Acesso em 23 fev. 2017.

ORTELLI, D. *et al.* Comprehensive fast multiresidue screening of 150 veterinary drugs in milk by ultra-performance liquid chromatography coupled to time of flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 877, n. 23, p. 2363-2374, ago, 2009.

PADOVANI, S.; SPINILLO, C.; MIRANDA, F. Avaliação da compreensão de instruções visuais em bulas de medicamentos por usuários com baixo grau de escolaridade. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM DESIGN, 8., 2008, São Paulo. **Anais...** São Paulo: AEnD-BR, SENAC-SP. v. 1. p. 1098-1110.

PARANÁ (Estado). Lei 17.211 de 03 de julho de 2012. Dispõe sobre a responsabilidade da destinação dos medicamentos em desuso no Estado do Paraná e seus procedimentos. **Diário Oficial do Estado do Paraná**, Curitiba, 3 jul. 2012.

PARK, B. K. *et al.* Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in the Korean catfish (*Silurus asotus*). **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, n. 1, p. 37-40, fev. 2006.

PASCHOAL, J. A. R. *et al.* Validação de métodos cromatográficos para a determinação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. **Química Nova**, Campinas, v. 31, n. 5, p. 1190-1198, abr. 2008.

PAULA, C. S. *et al.* Análise crítica de bulas sob a perspectiva do usuário de medicamentos. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 10, n. 2, jul. 2009.

PAYNE, S. A. Balancing information needs: dilemmas in producing patient information leaflets. **Health Informatics Journal**, v. 8, n. 4, p. 174-179, dez. 2002.

PEREIRA, L. A. *et al.* Ocorrência, comportamento e impactos ambientais provocados pela presença de antimicrobianos veterinários em solos. **Química Nova**, v. 35, n. 1, p. 159-169, set. 2012.

PERUCHI, Livia Maniero. **Antimicrobianos veterinários: estudo de sorção em solos e desenvolvimento e validação de métodos para determinação de medicamentos e solo.**

2015. 206 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2015.

PETERS, R. J. B. *et al.* Multi-residue screening of veterinary drugs in egg, fish and meat using high-resolution liquid chromatography accurate mass time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 46, p. 8206-8216, nov. 2009.

PHILLIPS, I. *et al.* Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 28-52, dez. 2004.

PINTO, J. M.; SILVEIRA, J. G. As bulas de medicamentos como fontes de informação para pacientes. In: SEMINÁRIO NACIONAL DE BIBLIOTECAS UNIVERSITÁRIAS, 18, 2014, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: UFMG, 2014. p. 2119- 2137.

PINTO, Juliana Moreira. **Bulas de medicamentos comercializados no Brasil enquanto fontes de informação**: em foco a qualidade da informação nelas contidas após a resolução RDC n.47/2009 da ANVISA. 2013. 262 f. Dissertação (Mestrado em Ciência da Informação) - Escola de Ciência da Informação, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

PONEZI, A. N.; DUARTE, M. C. T.; CLAUDINO, M. C. **Fármacos em matrizes ambientais - revisão**. Campinas: CPQBA/UNICAMP, 2006, 11 p.

PRESTES, Osmar Damian. **Método rápido para a determinação Simultânea de Resíduos de Agrotóxicos e Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal por LC-MS/MS**. 2011. 130 f. Tese (Doutorado em Química) - Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2011.

PRUDEN, A. *et al.* Review: Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. **Environmental Health Perspectives**, v. 121, p. 878-885, jun. 2013.

QIN, Y. *et al.* Analysis of sulfonamides, tilmicosin and avermectins residues in typical animal matrices with multi-plug filtration *cleanup* by liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection. **Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical Life Sciences**, v. 1053, p. 27-33, mai. 2017.

QUESADA, Silvia Pilco. **Desenvolvimento e Validação de Método Analítico Empregando LC-MS/MS QTOF para a Determinação de Fluoroquinolonas em Peixes**. 2012. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências de Alimentos) - Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.

QUESSADA, A. M. *et al.* Uso de medicamentos sem prescrição médico-veterinária. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v. 16, n. 1, p. 69-71, jul./dez. 2010.

RAMOS, C. L. J. *et al.* Fatores de risco que contribuem para o envenenamento pediátrico. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 5, p. 435-440, 2010.

RATH, S.; MARTÍNEZ-MEJIA, M. J.; SCHRÖDER, C. H. K. Considerações e implicações práticas do guia de validação e controle de qualidade analítica de fármacos em produtos para alimentação animal e medicamentos veterinários. **Química Nova**, Campinas, v. 38, n. 5, p. 697-708, 2015.

REGITANO, J. B.; LEAL, R. M. P. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, Viçosa, v. 34, n. 3, p. 601-616, 2010.

REIG, M.; TOLDRA, F. Veterinary drug residues in meat: Concerns and rapid methods for detection. **Meat Science**, v. 78, n. 1-2, p. 60-67, jan./fev. 2008.

REIS, Thiago. Apicultura: UE suspende importação de mel do Brasil. **Folha de S. Paulo**, São Paulo, 07 mar. 2006. Folha Dinheiro. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/fsp/dinheiro/fi0703200628.htm>>. Acesso em: 14 de jul. 2017.

RETTORE, E.; VIRTUOSO, S.; DAL CURTIVO, C. P. Serviço de atendimento ao consumidor na indústria farmacêutica e o reflexo da atividade do profissional farmacêutico, no Brasil. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 21, n. 5-6, p. 46-50, 2009.

REZENDE, C. P. *et al.* Optimisation and validation of a quantitative and confirmatory LC-MS method for multi-residue analyses of β -lactam and tetracycline antibiotics in bovine muscle. **Food Additives and Contaminants**, v. 29, n. 4, p. 541-549, abr. 2012.

ROBERT, C. *et al.* Rapid multi-residue and multi-class qualitative screening /for veterinary drugs in foods of animal origin by UHPLC-MS/MS. **Food Additives e Contaminants: Part A**, v. 30, n. 3, p. 443-457, dez. 2013.

ROCHA, D. G. *et al.* Multiresidue determination of fluoroquinolones in poultry muscle and kidney according to the regulation 2002/657/EC. A systematic comparison of two different approaches: Liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry or tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1379, p. 83-91, jan. 2015.

RODRÍGUEZ, L. D. *et al.* Uso prudente de antimicrobianos y propuestas de mejora em veterinaria. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 28, n. 4, p. 40-44, nov. 2010.

RUTZ, F.; LIMA, G. J. M. M. O uso de antimicrobianos como promotores de crescimento no Brasil. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, 10., 2001, Porto Alegre. **Anais...** Concórdia: CNPSA, 2001. 10 p. CD-ROM.

SAMANIDOU, V. F.; NIKOLAIDOU, K. I.; PAPADOYANNIS, I. N. Advances in chromatographic analysis of tetracyclines in foodstuffs of animal origin - A review. **Separation and Purification Reviews**, v. 36, n. 1, p. 1-69, mar. 2007.

SANGUINET, E. R. *et al.* Mercado Internacional de Carne Bovina Brasileira: uma Análise dos Índices de Concentração das Exportações de 2000 a 2011. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 11, n. 11, p. 2389-2398, jun. 2013.

SANTOS, L. H. M. L. M. *et al.* Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, n. 1-3, p. 45-95, mar. 2010.

SANTOS, R. R.; GOMES, H. F. Utilização dos dispositivos de comunicação da *web* social pelas bibliotecas universitárias: um espaço para mediação da informação. **Transinformação**, Campinas, v. 26, n.1, jan./abr. 2014.

SARMAH, A. K.; MEYER, M. T.; BOXALL, A. B. A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. **Chemosphere**, v. 65, n. 5, p. 725-759, out. 2006.

SCHMITT, H. *et al.* Tetracyclines and tetracycline resistance in agricultural soils: microcosm and field studies. **Microbiol Ecology**, v. 51, n. 3, p. 267-276, abr. 2006.

SCHWARZ, S.; CHASLUS-DANCLA, E. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. **Veterinary Research**, v. 32, n. 3-4, p. 201-225, mai./ago. 2001.

SCHWARZ, S.; KEHRENBURG, C.; WALSH, T. R. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 17, n. 6, p. 431-437, jun. 2001.

SCZESNY, S.; NAU, H.; HAMSCHER, G. Residue analysis of tetracyclines and their metabolites in eggs and in the environment by HPLC coupled with a microbiological assay and tandem mass spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 3, p. 697-703, jan. 2003.

SENA, L. C. S. *et al.* Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 25-34, out./dez. 2014.

SHAKIL, S. *et al.* Aminoglycosides versus bacteria - A description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. **Journal of Biomedical Science**, v. 15, n. 1, p. 5-14, jul. 2008.

SHAO, Y. *et al.* Analysis of six β -lactam residues in milk and egg by micellar electrokinetic chromatography with large-volume sample stacking and polarity switching. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 17, p. 3456-3461, abr. 2016.

SILVA *et al.* Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, p. 397-405, jul./set. 2008

SILVA, Deonísio da. O português das bulas. **News do professor**, ano 2, n. 20, out. 2009. Disponível em: <http://www.estacio.br/ensinomedio/professor/pdf/BOLETIM_ESTACIO_DE_SA_20_EDICAO_OUT_2009.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2017.

SILVA, G. R. *et al.* Multiresidue method for identification and quantification of avermectins, benzimidazoles and nitroimidazoles residues in bovine muscle tissue by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) using a QuEChERS approach. **Talanta**, v. 171, p. 307-320, mai. 2017.

SILVA, M. *et al.* Estudo da bula de medicamentos: uma análise da situação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n. 3, p. 229-236, 2006.

SILVA, Marlene das Dores Medeiros. **Caracterização epidemiológica dos microrganismos presentes em jalecos dos profissionais de saúde de um hospital geral**. 2011. 102 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

SILVA, N. R.; ABJAUDE, S. A. R.; RASCADO, R. R. Atitudes de usuários de medicamentos do Sistema Único de Saúde, estudantes de farmácia e farmacêuticos frente ao armazenamento e descarte de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 2, p. 319-325, 2014.

SILVA, Sérgio Marcos da. **Avaliação de prescrições em farmácia comunitária universitária. Araraquara - SP**. 2012. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2012.

SILVA, T. *et al.* Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p.184-189, 2000.

SINDAN - SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA A SAÚDE ANIMAL. **Mercado de Produtos Veterinários**: faturamento. 2017a. Disponível em: <<http://www.sindan.org.br/sd/base.aspx?controle=8>>. Acesso em: 02 set. 2017.

SINDAN. SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA A SAÚDE ANIMAL. **Compêndio de Produtos Veterinários**. 2017b. Disponível em: <<http://www.cpvps.com.br/cpvps/>>. Acesso em: 02 fev. 2017.

SINDAN - SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA A SAÚDE ANIMAL. **Quem Somos**. 2017c. Disponível em: <<http://www.sindan.org.br/sd/base.aspx?controle=4>>. Acesso em: 02 set. 2017.

SOLANO, C. *et al.* Relationships between management intensity and structural and social variables in dairy and dual-purpose systems in Santa Cruz, Bolivia. **Agricultural Systems**, v. 65, n. 3, p. 159-177, set. 2000.

SPINILLO, C. G.; PADOVANI, S.; LANZONI, C. Patient Safety: Contributions from a Task Analysis Study on Medicine Usage by Brazilians. In: SMITH, M. J.; SALVENDY, G. (Ed.). **Human Interface and the Management of Information**. New York: Springer, 2009. p. 604-608.

SPINILLO, C. G.; WAARDE, K. Design de instruções visuais em bulas de medicamentos numa perspectiva internacional: estudo comparativo entre Brasil e Comunidade Européia. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE DESIGN DA INFORMAÇÃO, 5., 2011, Florianópolis. **Anais...** São Paulo: SBDI, 2011. 8 p.

SPINILLO, C. G.; PADOVANI, S.; LANZONI, C. Ergonomia informacional em bulas de medicamentos e na tarefa de uso: um estudo sobre fármaco em suspensão oral. **Ação Ergonômica**, v. 5, n. 1, p. 2-10, 2010.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 824 p.

SPINOSA, H. S.; PALERMO-NETO, N. J.; GORNIK, S. L. **Medicamentos em Animais de Produção**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 504 p.

SPISSO, B. F.; NOBREGA, A. W.; MARQUES, M. A. S. Resíduos e contaminantes químicos em alimentos de origem animal no Brasil: histórico, legislação e atuação da vigilância sanitária e demais sistemas regulatórios. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 6, p. 2091-2106, 2009.

STOLKER, A. A. M.; BRINKMAN, U. A. T. Analytical strategies for residue analysis of veterinary drugs and growth-promoting agents in food-producing animals - a review. **Journal of Chromatography A**, v. 1067, n. 1-2, p. 15-53, mar. 2005.

TEST, OMNIBUS. Your chi-square test is statistically significant: now what? **Practical Assessment, Research & Evaluation**, v. 20, n. 8, p. 2, 2015.

THIELE-BRUHN, S. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils - a review. **Journal of Plant Nutrition and Soil Science**, v. 166, n. 2, p. 145-167, abr. 2003.

THOMPSON, C. S. *et al.* Screening method for the detection of residues of amphenicol antibiotics in bovine, ovine and porcine kidney by optical biosensor. **Talanta**, v. 172, p. 120-125, mai. 2017

TIMMERMAN, T. *et al.* Quantification and evaluation of antimicrobial drug use in group treatments for fattening pigs in Belgium. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 74, n. 4, p. 251-263, jun. 2006.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 934 p.

TURNIDGE, J. D.; FERRARO, M. J.; JORGENSEN, J. H. Susceptibility test methods: general considerations. In: MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; JORGENSEN, J. H. (Ed.). *et al.* **Manual of Clinical Microbiology**. 9nd ed., Washington, DC: ASM Press, 2007. cap. 72, p. 1146-1151.

TURNIPSEED, S. B. *et al.* Analysis of aminoglycoside residues in bovine milk by liquid chromatography electrospray ion trap mass spectrometry after derivatization with

phenyl isocyanate. **Journal of Chromatography B**, v. 877, n. 14-15, p. 1487-1493, mai. 2009.

TURNIPSEED, S. B. *et al.* Challenges in implementing a screening method for veterinary drugs in milk using liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 17, p. 3660-3674, jan. 2014.

TURNIPSEED, S. B.; ANDERSEN, W. C. Food Contaminants and Residue Analysis. In: PICÓ Y. **Food Contaminants and Residue Analysis**. Amsterdã: Elsevier Science, 2008. p. 307-338.

UNITED STATES OF AMERICA - USA. United States Department of Agriculture. **Foreign Agricultural Service**. Disponível em: <<https://apps.fas.usda.gov/psdonline/app/index.html#/app/topCountriesByCommodity>>. Acesso em: 02 jan. 2018.

UNITED STATES. Department of Labor. Occupational Health and Safety Administration – OSHA. Controlling occupational exposure to hazardous drugs In: __. **OSHA technical manual (OTM)**. Washington: 1999. Section VI, cap. 2. Disponível em: <http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html>. Acesso em: 22 jun. 2017.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration - FDA. **Guidance for industry: general principles for evaluating the safety of compounds used in food-producing animals**. Maryland: 2006. 42 p.

VAN DER FELS-KLERX, H. J. *et al.* Farm factors associated with the use of antibiotics in pig production. **Journal of Animal Science**, v. 89, n. 6, p. 1922-1929, 2011.

VAZ, K. V.; FREITAS, M. M.; CIRQUEIRA, J. Z. Investigação sobre a forma de descarte de medicamentos vencidos. **Cenarium Farmacêutico**, Brasília, ano 4, n. 4, p. 1-27, mai./nov. 2011.

VIDOTTI, C. C. F. *et al.* (Org.). **Centros de informação sobre medicamentos: análise diagnóstica no Brasil**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, Organização Pan-Americana da Saúde, 2000. 72 p. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/cebrim/2CIM_Brasil_Analise_diagnostica.pdf>. Acesso em 15 nov. 2016.

VOLPATO, L. F.; MARTINS, L. C.; MIALHE, F. L. Bulas de medicamentos e profissionais de saúde: ajudam ou complicam a compreensão dos usuários? **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 309-314. 2009.

WANNMACHER, L. Conduas baseadas em evidências sobre medicamentos utilizados em atenção primária à saúde. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Uso racional de medicamentos**: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. p. 9-14.

WATERMAN, K. C.; ADAMI, R. C. Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 293, n. 1-2, p. 101-125, abr. 2005.

WIERUP, M. The control of microbial diseases in animals: alternatives to the use of antibiotics. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 14, n. 4, p. 315-319, mai. 2000.

WOLF, M. S. *et al.* To err is human: patient misinterpretations of prescription drug label instructions. **Patient Education Counseling**, v. 67, n. 3, p. 293-300, ago. 2007.

WOODWARD, K. The toxicity of particular veterinary drug residues. In: WATSON, D. H. (Ed.). **Pesticide, veterinary and other residues in food**. Cambridge: Woodhead Publishing Limited; Boca raton: CRC Press, 2004. cap. 8, p. 175-195.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe**. Copenhagen: WHO, 2011. 65 p.

XAVIER, F. G.; MARUO, V. M.; SPINOSA, H. S. Toxicologia dos medicamentos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. São Paulo: Manole, 2008. p.117-189.

YANO, N. M. *et al.* Alterações no aspecto e odor de medicamentos: indicativos de desvio de qualidade. **Boletim do Instituto Adolfo Lutz**, v. 24, n. 1, p. 13-15, 2014.

YU, H. *et al.* Development of an HPLC-UV method for the simultaneous determination of tetracyclines in muscle and liver of porcine, chicken and bovine with accelerated solvent extraction. **Food Chemistry**, v. 124, n. 3, p. 1131-1138, fev. 2011.

ZAPPAROLI, I. D; CAMARA, M. R. G; BECK, C. Medidas mitigadoras para a indústria de fármacos Comarca de Londrina - PR, Brasil: impacto ambiental do despejo de resíduos em corpos hídricos. In: INTERNATIONAL WORKSHOP ADVANCED IN CLEANER PRODUCTION, 3, 2011, São Paulo. **Cleaner...** São Paulo: UNIP, 2011.

ZHANG, Y. *et al.* Multi-class, multi-residue analysis of trace veterinary drugs in milk by rapid screening and quantification using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 12, p. 8433-8444, dez. 2015.

ZHAO, H.; ZULKOSKI, J.; MASTOVSKA, K. Development and validation of a multi-class, multiresidue method for veterinary drug analysis in infant formula and related ingredients using UHPLC-MS/MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 34, p. 7268-7287, mai. 2017.