



Acta Scientiarum. Animal Sciences

ISSN: 1806-2636

eduem@uem.br

Universidade Estadual de Maringá

Brasil

Pontes Netto, Daisy; Oliveira Lopes, Márcia; Cunha Schondermark de Oliveira, Mayra; Pinto Nunes, Maurício; Machinski Junior, Miguel; Lazaretti Bosquioli, Silvana; Benatto, Alfredo; Benini, Ailton; Lima de Castilho Bombardelli, Anieli; Vedovello Filho, Dirceu; Machado, Eraldo; Lúcia Belmonte, Ivana; Alberton, Marcelo; Paulo Pedroso, Pedro; da Silva Scucato, Eliana  
Levantamento dos principais farmacos utilizados no rebanho leiteiro do Estado do Parana  
Acta Scientiarum. Animal Sciences, vol. 27, núm. 1, enero-marzo, 2005, pp. 145-151  
Universidade Estadual de Maringá  
.png, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=303126411023>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica  
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Levantamento dos principais fármacos utilizados no rebanho leiteiro do Estado do Paraná

Daisy Pontes Netto<sup>1\*</sup>, Márcia Oliveira Lopes<sup>2</sup>, Mayra Cunha Schondermark de Oliveira<sup>2</sup>, Maurício Pinto Nunes<sup>2</sup>, Miguel Machinski Junior<sup>3</sup>, Silvana Lazaretti Bosquioli<sup>4</sup>, Alfredo Benatto<sup>4</sup>, Ailton Benini<sup>2</sup>, Anieli Lima de Castilho Bombardelli<sup>2</sup>, Dirceu Vedovello Filho<sup>2</sup>, Eraldo Machado<sup>2</sup>, Ivana Lúcia Belmonte<sup>2</sup>, Marcelo Alberton<sup>2</sup>, Pedro Paulo Pedroso<sup>2</sup> e Eliana da Silva Scucato<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Universidade Estadual de Londrina, 86051-990, Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>2</sup>Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. <sup>3</sup>Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá, Av.

Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. <sup>4</sup>Laboratório Central do Estado do Paraná. \*Autor para correspondência. e-mail: rnetto@uel.br

**RESUMO.** O uso de medicamentos veterinários nos programas de saúde dos rebanhos leiteiros, para prevenção ou tratamento de patologias, pode ocasionar o aparecimento de resíduos no leite e derivados, gerando preocupação dos órgãos de saúde com a presença desses resíduos. Durante o período de setembro a outubro de 2003 estudaram-se 160 estabelecimentos comerciais (cooperativas, distribuidoras e revendedoras de medicamentos veterinários), localizados em 76 municípios, distribuídos em sete Macro Regionais de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Como fase inicial do Programa de Controle de Drogas Veterinárias em Produtos de Origem Animal (PAMvet-PR), realizou-se levantamento sobre os medicamentos veterinários utilizados nas principais patologias do rebanho leiteiro do Estado do Paraná. Os resultados evidenciaram que os antimicrobianos (beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e tetraciclina) e os antiparasitários (ivermectinas, piretróides e organofosforados) foram os grupos de destaque. Os compostos identificados devem ser priorizados no monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários em leite no Estado do Paraná.

**Palavras-chave:** medicamentos veterinários, leite, resíduos, rebanho bovino, risco.

**ABSTRACT.** Survey on the main veterinary medicines use in dairy cattle in the state of Parana - Brazil. The veterinary medicines use in the dairy cattle's health programs for prevention or treatment of diseases can affect milk and dairy products. The contamination of food by residues of veterinary medicines can be potentially harmful to consumers. One hundred and sixty business organizations (cooperative, delivery and medicine peddlers) located in 76 cities of the state of Parana - Brazil were studied from September to October 2003. As initial phase of the Program of Veterinary Medicines Control in Products of Animal Origin (PAMvet-PR) a survey on the use of veterinary medicines in the main diseases of the dairy cattle of the Parana was carried out. The antibiotics (beta-lactam, aminoglycosides, tetracyclines) and the antiparasitics (ivermectins, pyrethroids, organophosphates) were the main group. The identified compounds should be prioritized in monitoring programs of veterinary medicine residues in milk in the state of Parana.

**Key words:** veterinary medicines, milk, residues, dairy cattle, risk.

## Introdução

O leite é considerado uma das mais completas fontes de nutrientes para os seres humanos, por apresentar diversos componentes como proteínas, vitaminas e sais minerais, importantes na nutrição humana. É também um alimento extremamente perecível, podendo sofrer alterações nas suas características físico-químicas e microbiológicas, tornando-se inadequado para o consumo. A

qualidade do leite está diretamente relacionada às condições sanitárias do rebanho, manejo nutricional e de ordenha, os quais, devem seguir os preceitos estabelecidos e regulamentados pelas Boas Práticas de Produção (BPP).

No ano de 2002, o Brasil produziu 21,64 bilhões de litros de leite, sendo que o Estado do Paraná ocupou o quarto lugar, com 9,2% da produção total nacional, com 1,95 bilhões de litros (IBGE, 2004). O

Estado do Paraná vem demonstrando, nos últimos anos, um aumento da taxa de crescimento médio na produção de 7,9% ao ano. A produtividade média do Paraná, em 2002, ficou em torno de 1660 litros/vaca/ano, superior à produtividade média nacional, que foi de 1200 litros/vaca/ano. Esse aumento de produtividade refletiu no aumento da disponibilidade de litros/habitante/ano, que em 1995 era de 181 litros, alcançando 243 litros em 2002 (Paraná, 2003a).

Os critérios empregados para determinar quais as características físico-químicas e microbiológicas apropriadas do leite cru vêm mudando para atender às demandas regulamentares oficiais da indústria e dos consumidores e visam atender, prioritariamente, aos requisitos de segurança alimentar e melhor rendimento industrial (Pontes Netto, 2003).

O Regulamento Industrial de Inspeção Sanitária de Produtos de Origem Animal - RIISPOA (Brasil, 1981) proíbe a adição de qualquer substância química ao leite fluído destinado à alimentação humana. Embora o Brasil não disponha de informações suficientes que reflitam a situação de contaminação do leite por resíduos de medicamentos veterinários, diversos trabalhos têm demonstrado que o problema existe e é significativo (Gelli *et al.*, 1991; Pelayo *et al.*, 1991; Albuquerque *et al.*, 1996; Nascimento *et al.*, 2000; Souza e Benedet, 2000; Lopes, 2002).

Os antibióticos no leite podem ser resultado da adição fraudulenta, no sentido de inibir o crescimento bacteriano indesejável ou da aplicação de diferentes substâncias antimicrobianas no rebanho leiteiro para prevenção ou tratamento de doenças, com destaque para as infecções da glândula mamária e para as doenças do trato reprodutivo. Diferentes tipos de antibióticos e suas combinações são utilizados e a permanência de resíduos dependerá do número de doses, do veículo, da via de aplicação, da concentração e do número de animais em tratamento, devendo-se salientar a resistência dessas substâncias aos tratamentos térmicos de pasteurização do leite (Furtado, 1999).

A presença de resíduos de antibióticos no leite tem sido, nos últimos anos, um dos maiores desafios impostos aos órgãos responsáveis pela saúde pública e à indústria de alimentos no mundo. Quando presentes no leite, podem causar reações de hipersensibilidade, resistência à antibioticoterapia e são considerados indesejáveis pelos consumidores, e interferindo na manufatura de alguns produtos lácteos pela inibição de culturas lácticas (Fonseca e Santos, 2000). Estima-se que aproximadamente 3,5% das pessoas tratadas com doses terapêuticas de

sulfonamidas exibem reações adversas a esses medicamentos e que mais de 10% sejam alérgicas às penicilinas e a seus metabólitos (Weaver, 1992).

A presença de resíduos antimicrobianos no leite constitui grande preocupação, uma vez que representam risco à saúde do consumidor. Esses riscos são representados por reações alérgicas, freqüentemente associadas aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (penicilinas); ação carcinogênica, associada ao cloranfenicol, à sulfametazina e aos nitrofuranos; e a seleção de bactérias resistentes da flora normal, e possivelmente a transferência dessa resistência a outras bactérias susceptíveis (Costa, 2002).

As substâncias antiparasitárias também são medicamentos de uso freqüente na medicina veterinária para o controle de endo e/ou ectoparasitas na forma de uma ampla gama de produtos comerciais como vermífugos, larvicidas e outros, que podem acarretar problemas no processamento tecnológico de derivados do leite, sendo necessários mais estudos para avaliar seus efeitos. Para o gado de leite, existem diversas recomendações para a não utilização em vacas durante a lactação pela persistência do produto no leite, como é o caso do levamisole e mebendazole (Fagundes, 1997).

O leite contaminado por substâncias químicas, como os medicamentos, é considerado adulterado e impróprio para o consumo, pois representa um risco à saúde, e sua identificação constitui um dos princípios fundamentais para a aplicação da Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle - APPCC (Forsythe, 2002). O sistema de gerenciamento baseado no APPCC foi incluído, como recomendação, no *Codex Alimentarius* a partir de 1997, mas sua eficiência depende de métodos que permitam uma rápida avaliação e monitoramento da produção (Griffiths, 1996).

Órgãos fiscalizadores de muitos países estão promovendo a APPCC como instrumento gerencial para a produção de padrão internacional, possibilitando o fornecimento de um suprimento alimentar seguro (Elliot, 1996), mas faltam informações que permitam viabilizar a aplicação desse sistema, principalmente na propriedade leiteira. São necessárias informações epidemiológicas sobre riscos, a identificação e a quantificação de perigos, as formas de prevenção e controle.

No intuito de avaliar e prevenir esses riscos, o Ministério da Saúde implantou no Brasil, em 2000, o Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos - PARA, que visa, por análise laboratorial, monitorar no país os resíduos de agrotóxicos em alimentos. Da mesma forma, objetivando controlar resíduos de medicamentos

veterinários nos alimentos, foi criado, em 2001, o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos - PAMvet. Na implantação do Programa Nacional, elegeu-se o leite como primeiro alimento a ser pesquisado, com base nos dados do IBGE, nos quais o leite é a proteína de origem animal mais consumida pela população brasileira. Definiram-se também os seguintes princípios ativos a serem pesquisados: tetraciclina,  $\beta$ -lactâmicos, sulfas, abamectina, doramectina e ivermectina (Brasil, 2000, 2001a).

Para avaliar esses riscos à saúde humana no Estado do Paraná, a Secretaria de Estado da Saúde - SESA-promulgou a Resolução N° 337 em agosto de 2003, criando o Programa Estadual de Controle de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal - PAMvet-PR- e também a Resolução N° 338, criando o Grupo Técnico Científico - GTC- que desenvolverá esse programa no Estado (Paraná, 2003b, c).

Como fase inicial do programa, realizou-se um levantamento que teve por objetivo conhecer os medicamentos mais freqüentemente administrados em terapêuticas para patologias do rebanho leiteiro e definir os princípios ativos que, em consonância com a disponibilidade de metodologia laboratorial, serão pesquisados pelo PAMvet-PR, que tem como finalidade oferecer à população um alimento com garantias de qualidade e que não represente risco à saúde.

### Material e métodos

Para a determinação dos medicamentos veterinários mais utilizados no rebanho leiteiro do Estado do Paraná, foram pesquisados 160 estabelecimentos comerciais (cooperativas, distribuidoras e revendedoras de medicamentos veterinários), localizados em 76 municípios, distribuídos em sete Macro Regionais de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná - Sesa.

O levantamento foi realizado no período de setembro a outubro de 2003, tendo como instrumento de pesquisa entrevistas com os atendentes, responsáveis técnicos, médicos veterinários e/ou proprietários dos estabelecimentos comerciais.

Foi elaborada uma ficha técnica, na qual há o questionamento de quais dos três medicamentos veterinários são mais utilizados nas seguintes patologias do rebanho leiteiro: mastite (vaca seca e em lactação), metrite, retenção de placenta, doenças respiratórias, infecções de casco, babesiose e parasitoses internas e externas. Para cada um dos três medicamentos citados, foram obtidas informações do rótulo e da bula sobre: marca comercial,

laboratório fabricante, apresentação, princípio(s) ativo(s), concentração e período de carência.

Os medicamentos veterinários identificados foram agrupados em classe farmacológica segundo uso terapêutico e freqüência de citações.

### Resultados e discussão

Nas 160 entrevistas realizadas, foram mencionadas 255 marcas comerciais que, por repetição foram citadas 4505 vezes. Nessas 255 marcas foram identificados 152 princípios ativos. Considerando-se que em várias formulações observaram-se associações com dois ou mais princípios ativos, essas repetições totalizaram 7306 citações.

Verificou-se que entre as marcas comerciais, os antibióticos foram citados 2244 vezes (49,81%), seguidos pelos antiparasitários, com 1294 citações (28,72%). Essas duas classes terapêuticas representam 78,51% do total de medicamentos citados (Tabela 1). Para a tabulação do número de citações das marcas comerciais, considerou-se a principal ação terapêutica indicada em bula.

A Tabela 2 mostra a freqüência dos princípios ativos nas principais patologias do rebanho leiteiro. Os antibióticos novamente são o grupo de maior destaque, 3507 citações (48%), seguidos pelos antiparasitários, com 1629 citações (22,3%).

A freqüência de antiinflamatórios apresentada na Tabela 1 [9 citações, (0,20%)] difere expressivamente da Tabela 2 [543 citações, (7,43%)] devido às diversas associações com os antimicrobianos. Os mucolíticos também apresentaram esse mesmo perfil, de 5 citações (0,11%) pela marca comercial e de 139 citações (1,9%) quando em associações. Os hormônios (302 citações) e os queratolíticos (96 citações), pela sua especificidade, são medicamentos comercializados com um único princípio ativo. Os antiprotozoários (386 citações) e os anti-sépticos (65 citações) se apresentaram da mesma forma ou no máximo associados a um antimicrobiano. A partir dos resultados obtidos neste levantamento, observou-se que os quimioterápicos estão sendo pouco utilizados no rebanho leiteiro paranaense, com 68 citações (1,51%) de marcas comerciais e 237 citações (3,24%) de princípios ativos, geralmente em associações medicamentosas. A freqüência de citações dos anestésicos (2,22%) apresentada apenas na Tabela 2 é explicada por serem princípios ativos associados com outras classes terapêuticas. Esse fato ocorre também com os emulsificantes, 12 citações (0,27%) na Tabela 1 e 66 citações (0,90%) na Tabela 2. As vitaminas são componentes referenciados 24 vezes (0,33%) e os demais princípios ativos foram denominados como outros medicamentos.

**Tabela 1.** Frequência das marcas comerciais por classes terapêuticas nas patologias relacionadas pelas fichas técnicas aplicadas em 160 estabelecimentos comerciais localizados em 76 municípios distribuídos em sete Macro Regionais de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, no período de setembro a outubro de 2003.

Classe Terapêutica	Patologias do Rebanho Leiteiro																		Total	
	Mastite Lactação		Mastite Seca		Metrite		Retenção Placenta		Doença Respiratória		Infecção Casco		Babesiose		Parasitoses					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Antibióticos	601	94,35	311	99,04	419	91,09	176	36,97	497	95,03	196	52,27	44	10,19			2244	49,81		
Antiparasitários											5	1,33	1	0,23	1288	100	1294	28,72		
Antiprotzoários													386	89,35			386	8,57		
Hormônios					5	1,09	297	62,39									302	6,70		
Queratolíticos											96	25,60					96	2,13		
Quimioterápicos	17	2,67	1	0,32	19	4,13	2	0,42	15	2,87	13	3,47	1	0,23			68	1,51		
Anti-sépticos											65	17,33					65	1,44		
Emulsificante					11	2,39	1	0,21									12	0,27		
Antiinflamatórios	3	0,47			4	0,87			2	0,38							9	0,20		
Mucolítico	1	0,16			2	0,43			2	0,38							5	0,11		
Outros	15	2,35	2	0,64					7	1,34							24	0,53		
Total	637	100	314	100	460	100	476	100	523	100	375	100	432	100	1288	100	4505	100		

**Tabela 2.** Frequência dos princípios ativos por classes terapêuticas nas patologias relacionadas pelas fichas técnicas aplicadas em 160 estabelecimentos comerciais localizados em 76 municípios distribuídos em sete Macro Regionais de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, no período de setembro a outubro de 2003.

Patologias do Rebanho Leiteiro																		
Classe Terapêutica	Mastite - Lactação		Mastite - Seca		Metrite		Retenção Placenta		Doenças Respiratórias		Infecção Casco		Babesiose		Parasitoses		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Antibióticos	910	67,96	444	86,55	584	77,66	256	40,19	966	76,73	295	43,32	52	9,42			3507	48,0
Antiparasitários											55	8,08	1	0,18	1573	100	1629	22,3
Antiinflamatórios	226	16,88	16	3,12	46	6,12	20	3,14	135	10,72	29	4,26	71	12,86			543	7,43
Antiprotzoários													386	69,93			386	5,28
Hormônios					5	0,66	297	46,62									302	4,13
Quimioterápicos	36	2,69	2	0,39	32	4,26	4	0,63	119	9,45	42	6,17	2	0,36			237	3,24
Anestésico	31	2,32	9	1,75	35	4,65	35	5,49	23	1,83			29	5,25			162	2,22
Mucolíticos	61	4,56	37	7,21	38	5,05			3	0,24							139	1,90
Queratolíticos											96	14,10					96	1,31
Anti-sépticos	2	0,15									68	9,99					70	0,96
Emulsificante	15	1,12	1	0,19	11	1,46	1	0,16	2	0,16	36	5,29					66	0,90
Vitaminas	3	0,22									12	1,76	9	1,63			24	0,33
Outros	55	4,11	4	0,78	1	0,13	24	3,77	11	0,87	48	7,05	2	0,36			145	1,98
Total	1339	100	513	100	752	100	637	100	1259	100	681	100	552	100	1573	100	7306	100

Em muitos países, seis  $\beta$ -lactâmicos (penicilina G, ceftiofur, cloxacilina, cefapirina, amoxicilina e ampicilina) têm sido amplamente utilizados no tratamento de infecções do gado leiteiro e estes podem deixar resíduos no leite (Verdon e Couedor, 1998; Bruno *et al.*, 2001; Zhi *et al.*, 2001). As penicilinas possuem um alto potencial alergênico em pessoas pré-sensibilizadas e foram relatados alguns casos de reações alérgicas após o consumo de alimentos contendo resíduos desses  $\beta$ -lactâmicos (Dayan, 1993). A presença de resíduos de penicilinas em alimentos de origem animal pode também desenvolver resistência a antibióticos, e na indústria de laticínios pode causar efeitos microbiológicos indesejáveis na produção de alimentos derivados do leite (Grunwald e Petz, 2003). Neste trabalho, as penicilinas foram os antimicrobianos com o maior número de citações (n=1431) seguidas dos aminoglicosídeos (n=943) e das tetraciclina (n=577), conforme apresentado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Frequência dos princípios ativos de antimicrobianos pelas fichas técnicas aplicadas em 160 estabelecimentos comerciais localizados em 76 municípios distribuídos em sete Macro Regionais de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, no período de setembro a outubro de 2003.

Antimicrobianos	Número de citações	% do total de antimicrobianos	% do total de princípios ativos
Penicilinas*	1431	38,22	19,59
Aminoglicosídeos*	943	25,19	12,91
Tetraciclina*	577	15,41	7,90
Macrolídeos*	284	7,59	3,89
Cefalosporinas*	157	4,19	2,15
Quinolonas**	83	2,22	1,14
Sulfonamidas**	70	1,87	0,96
Diaminopiridinas**	48	1,28	0,66
Análogos do			
Cloranfenicol*	39	1,04	0,53
Polimixinas*	29	0,77	0,40
Isoniazida**	22	0,59	0,30
Novobiocina*	18	0,48	0,25
Nistatina*	15	0,40	0,21
Nitrofuranos**	14	0,37	0,19
Bacitracina*	14	0,37	0,19
Total	3744	100,00	51,25

\*Antibióticos; \*\* Quimioterápicos

Os aminoglicosídeos foram o segundo grupo em

frequência de citações (n=943), destacando-se a diidroestreptomicina, gentamicina, estreptomicina e neomicina. Esse fato decorre do grande uso de aminoglicosídeos no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas na mastite (Brander, 1986). Segundo Costa (2002), o leite reduz a atividade dos aminoglicosídeos, particularmente da neomicina. Entretanto, os aminoglicosídeos são incluídos em muitas preparações comerciais, devendo ser mais estudado. Os riscos à saúde humana associada aos aminoglicosídeos estão em casos de hipersensibilidade e perda de audição (FAO/WHO, 1999).

O terceiro grupo de antimicrobianos com maior número de citações foi o das tetraciclina (n=577), sendo que a oxitetraciclina foi o princípio ativo mais citado para o tratamento da metrite, retenção de placenta, doenças respiratórias e infecção de casco. Segundo Khune *et al.* (2001), os resíduos de tetraciclina podem promover o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos.

Entre os macrolídeos (n=284) destacaram-se a tilosina, utilizada para mastite em vaca seca e em lactação, metrite, doenças respiratórias e infecção de casco, e a espiramicina somente em tratamento da mastite de vaca em lactação. A tilosina é um antibiótico de uso exclusivo em medicina veterinária e não foi citado em associação. A espiramicina apresentou-se sempre associada à neomicina, pois é ativa contra bactérias Gram-positivas e micoplasmas, enquanto que a neomicina é ativa contra as bactérias Gram-negativas (Spinosa, 2002).

Entre as cefalosporinas, destacou-se o uso do cefoperazone, encontrado sozinho ou em associação com glicocorticóides. Segundo Costa (2002), o cefoperazone apresenta 80% de eficácia frente aos principais patógenos na mastite e não é tóxico nem irritante para o úbere. O uso de glicocorticóides é indicado quando há intensa inflamação, porém deve ser restringido, uma vez que diminui as reações naturais de defesa do organismo.

Deve-se ressaltar a referência a duas classes farmacológicas observadas: nitrofuranos e isoniazida. A citação sobre os nitrofuranos, furazolidona (n=3) e nitrofurazona (n=11) deve ser destacada, uma vez que a Portaria Nº 448 de 10/09/1998 (Brasil, 1998) e a Instrução Normativa Nº 9 de 27/06/2003 (Brasil, 2003) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento proíbem a comercialização desses produtos farmacêuticos de uso em veterinária, assim como o cloranfenicol. A ocorrência dessas citações, por ocasião da pesquisa, indica que esses produtos continuam sendo comercializados, apesar de proibidos.

A isoniazida é um quimioterápico indicado no tratamento da tuberculose humana e sabe-se que bovinos portadores dessa patologia devem ser descartados segundo a Instrução Normativa Nº 2 de 10 de janeiro de 2001 da Secretaria de Defesa Agropecuária do Ministério da Agricultura e Abastecimento (Brasil, 2001b). A frequência de isoniazida encontrada neste levantamento foi de 22 citações (0,30%) e deve-se a sua associação em uma marca comercial com os antibióticos: penicilina G procaína, penicilina G potássica e estreptomicina, utilizada no tratamento de doenças respiratórias em bovinos. No entanto, o uso de isoniazida, nessa formulação é indicada pelo fabricante para a profilaxia da tuberculose.

Notou-se que para o mesmo princípio ativo e dosagem semelhante o período de carência encontrado nas bulas de alguns medicamentos veterinários comercializados foi diferente quanto ao fabricante. O período de carência para a gentamicina variou de 48 a 120 horas, para a neomicina de 72 a 144 horas, para a cloxacilina de 48 a 96 horas e para a espiramicina de 96 a 144 horas. Os estudos sobre os resíduos, inclusive os dos metabólitos, devem ser fidedignos para que permaneçam dentro de níveis considerados aceitáveis, com a correta determinação e observância do período de carência.

Pelos resultados apresentados na Tabela 4, os antiparasitários da classe das avermectinas (ivermectina, doramectina, abamectina e eprinomectina) foram os mais citados (29,62%). A baixa hidrossolubilidade e a elevada lipossolubilidade desses medicamentos favorecem a sua deposição no local de aplicação por via subcutânea, o que prolonga o tempo desse medicamento no organismo animal. As concentrações nos fluídos orgânicos são mantidas por longos períodos, não sendo recomendadas para uso em fêmeas em lactação, com exceção da eprinomectina (Costa, 2002).

Os piretróides (cipermetrina, deltametrina, alfa-metrina e permetrina) foram citados 338 (21,49%) vezes, e os organofosforados (diclorvos, triclofon, clorpirifos, metrifonato, dinazona e fentiona), 331 (21,04%) vezes. Esses dois princípios ativos aparecem frequentemente em associações.

Os compostos benzimidazólicos (albendazole, fenbendazole e oxfendazole) responderam por 11,28% dos parasiticidas utilizados, seguidos pelos imidazotiazóis (levamisole e tetramizole) com 9,28%.

Também foi observada a utilização de princípios ativos, piretróides e organofosforados, que não deveriam ser indicados em endoparasitoses.

**Tabela 4.** Frequência dos medicamentos veterinários antiparasitários por princípios ativos, aplicação terapêutica e número de citações pelas fichas técnicas aplicadas em 160 estabelecimentos comerciais localizados em 76 municípios distribuídos em sete Macro Regionais de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, no período de setembro a outubro de 2003.

Princípios Ativos	Endocidas		Ectocidas		Endectocidas		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Avermectinas	103	21,68	44	5,77	319	94,94	466	29,62
Piretróides	1	0,21	337	44,23	0	0	338	21,49
Organofosforados	1	0,21	328	43,04	2	0,60	331	21,04
Compostos Benzimidazólicos	172	36,21	5	0,66	0	0	177	11,25
Imidazotiazóis	143	30,11	1	0,13	2	0,60	146	9,28
Amitraz	2	0,42	35	4,59	2	0,60	39	2,48
Piperazinas	34	7,16	0	0	0	0	34	2,16
Fenotiazínicos	12	2,53	0	0	0	0	12	0,76
Milbectinas	0	0	0	0	11	3,27	11	0,70
Metais pesados	4	0,84	0	0	0	0	4	0,25
Substituto fenólico	3	0,63	0	0	0	0	3	0,19
Derivado fenilpirazóis	0	0	3	0,39	0	0	3	0,19
Inibidores da Quitina	0	0	3	0,39	0	0	3	0,20
Outros	0	0	6	0,79	0	0	6	0,38
TOTAL	475	100	762	100	336	100	1573	100

Para Almeida e Ayres (2002), o uso inadequado dos agentes antiparasitários vem promovendo a presença de resíduos nos tecidos e no leite dos animais usados para alimentação humana. A quantidade desses produtos supera, muitas vezes, os limites máximos de resíduos indicados pela Organização para Alimentação e Agricultura (FAO) e Organização Mundial da Saúde (OMS). Uma outra preocupação resultante do uso dos endectocidas é o impacto no meio ambiente, pois são excretados nas fezes sob a forma inalterada, podendo exercer efeitos adversos sobre populações de artrópodos e nematódeos que colonizam o bolo fecal. Estudos demonstraram que a meia-vida da ivermectina no solo foi de 91 a 217 dias no inverno e de sete a 14 dias no verão.

Entre os compostos que apresentaram maior número de citações neste levantamento, destacaram-se os beta-lactâmicos (penicilinas), os aminoglicosídeos (diidroestreptomicina, gentamicina, estreptomicina e neomicina), as tetraciclínas, as avermectinas (ivermectina, doramectina, abamectina e eprinomectina), os piretróides (cipermetrina, deltametrina, alfa-metetrina e permetrina) e os organofosforados (diclorvos, triclorfon, clorpirifos, metrifonato, dizinona e fentiona).

Os resultados do levantamento demonstram a necessidade de uma revisão, por parte do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA, do processo de registro de medicamentos veterinários, instituindo a avaliação do risco toxicológico pelo Ministério da Saúde.

## Conclusão

Pelo levantamento, conclui-se que os antimicrobianos e os antiparasitários são os medicamentos veterinários mais utilizados na terapêutica das patologias que acometem frequentemente o rebanho leiteiro no Estado do Paraná. Faz-se necessário, portanto, implementar, no Programa Estadual de Controle de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal, o monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários em leite que priorize os compostos identificados neste estudo.

Constatou-se o uso indiscriminado de diversos medicamentos veterinários, uma vez que muitas das citações têm sua aplicação terapêutica incorreta ou não-autorizada, reforçando a necessidade das Boas Práticas de Produção - BPP.

A fase seguinte do PAMvet-PR será avaliar a exposição da população paranaense aos resíduos de medicamentos veterinários no leite por meio do programa de monitoramento desse alimento ao consumidor, visto que a avaliação da ocorrência de resíduos de medicamentos veterinários em leite obtido no comércio constitui a próxima etapa na avaliação de risco à saúde humana.

## Agradecimentos

Aos técnicos das Vigilâncias Sanitárias das Regionais de Saúde da SESA/PR e das Secretarias Municipais de Saúde envolvidos no trabalho.

## Referências

- ALBUQUERQUE, L. M. B. *et al.* Investigações sobre a presença de resíduos de antibióticos em leite comercializados em Fortaleza - CE - Brasil. *Higiene Alimentar*, São Paulo, v. 10, n. 41, p. 26-32, 1996.
- ALMEIDA, M.A.O.; AYRES, M.C.C. Considerações sobre os anti-helmínticos. In: SPINOSA, H.S. *et al.* *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2002, p. 459-466.
- BRANDER, G. *Chemicals for animal health control, antibacterials and antibiotics*. London: Taylor & Francis, 1986.
- BRASIL, Ministério da Agricultura - Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal, Brasília, DF, 1981.
- BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. *Portaria 448*. Brasília, 1998.
- BRASIL, Ministério da Saúde. ANVISA. Programa de análise de resíduos de Agrotóxicos em Alimentos. Brasília: 2000.
- BRASIL, Ministério da Saúde. ANVISA. Programa de análise de resíduos de Drogas Veterinárias em Alimentos. Brasília: 2001a.
- BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e

- Abastecimento. *Instrução Normativa 2*. Brasília, 2001b.
- BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. *Instrução Normativa 9*. Brasília, 2003.
- BRUNO, F. *et al.* Solid phase extraction followed by liquid chromatography-mass spectrometry for trace determination of lactam antibiotics in bovine milk. *J. Agric. Food Chem.*, Columbus, v. 49, p. 3463-3470, 2001.
- COSTA, E.O. Uso de antimicrobianos na mastite. In: SPINOSA, H.S. *et al. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2002, p. 442-455.
- DAYAN, A.D. Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk to man. *Vet. Microbiol.*, Orlando, v. 35, n. 3-4, p. 213-226, 1993.
- ELLIOT, P.H. Predictive microbiology and HACCP. *Journal of Food Protection*, Des Moines, suplement, p. 48-53, 1996.
- FAGUNDES, C.M. *Inibidores e Controle de Qualidade do Leite*. Pelotas: Editora Universitária - UFPel, 1997, 128 p.
- FAO/WHO - *Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods*, Monographs prepared by the 52<sup>nd</sup> Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome: JECFA, 1999, 133 p.
- FONSECA, L. F. L.; SANTOS, M.V. *Qualidade do leite e controle de mastite*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.
- FORSYTHE, S.J. *Microbiologia da Segurança Alimentar*, Porto Alegre: Artmed, 2002.
- FURTADO, M.F. *Principais problemas dos queijos*: Causas e prevenção. São Paulo, p. 13-17, 1999.
- GELLI, D. S. *et al.* Inibidores microbianos avaliados pelo Delvotest no leite para consumo no Estado de São Paulo. *Boletim do CEPPA*, Curitiba, v. 9, n. 2, p. 122-127, 1991.
- GRIFFITHS, M.W. The role of ATP bioluminescence in the food industry: new light or old problems. *Food Technol.*, Chicago, p. 62-71, 1996.
- GRUNWALD, L., PETZ, M. Food processing effects on residues: penicillins in milk and yoghurt. *Anal. Chim. Acta*, Orlando, v. 483, p. 73-79, 2003.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa Pecuária Municipal*. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/protabl.asp>. Acesso em: 08 jul. 2004.
- KHUNE, M. *et al.* Formation of anhydrotetracycline during a high-temperature treatment of animal-derived feed contaminated with tetracycline. *Food Chem.*, Orlando, v. 75, p. 423-429, 2001.
- LOPES, M. O. *Levantamento do uso e detecção da presença de antimicrobianos no leite produzido na região metropolitana de Curitiba-Pr*. 2002. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2002.
- NASCIMENTO, G. G. F. *et al.* Ocorrência de Resíduos de Antibióticos no Leite Comercializado em Piracicaba, SP. *Revista de Nutrição da PUCCAMP*, Campinas, v.14, n.2, p.119-124, 2000.
- PARANÁ. Secretaria do Estado da Agricultura e do Abastecimento. DERAL. *Perfil da Agropecuária Paranaense*. Curitiba, 2003a.
- PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. DVSA. Programa de Análise de Resíduos de Drogas Veterinárias em Alimentos. Curitiba, 2003b.
- PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. *Resolução 338/03* cria o Grupo Técnico Científico (GTC) para a implantação do PAMVet-Pr. Curitiba, 2003c.
- PELAYO, J. S. *et al.* Detecção de resíduos antimicrobianos no leite cru e pasteurizado tipo "C", comercializado na região de Londrina-Paraná, Brasil. *Semina*, Londrina, v. 11, n. 2, p. 89-91, 1991.
- PONTES NETTO, D.P. *et al.* Levantamento das análises de inseticidas organofosforados e carbamatos registradas no Laboratório de Toxicologia Veterinária - UEL. In: XIII Congresso Brasileiro de Toxicologia. *Revista Brasileira de Toxicologia*, São Paulo, v. 16, n. 1, suplemento, p. 125, 2003.
- SPINOSA, H.S. Antibióticos: Macrolídeos, Lincosamidas, Rifamicinas, Fosfomicina e Novobiocina. In: SPINOSA, H.S. *et al. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2002, p. 425-429.
- SOUZA, N. G.; BENEDET, H. B. Ocorrência de resíduos de antibióticos no leite de consumo no Estado de Santa Catarina, Brasil. *Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes*, Juiz de Fora, v. 55, n. 315, p. 156-162, 2000.
- VERDON, E.; COUEDOR, P. Determination of isoxazolyl-penicillins residues in milk by ion-pair reversed-phase high performance liquid chromatography after precolumn derivatization. *J. Chromatogr. B.*, Orlando, v. 705, p. 71-78, 1998.
- WEAVER, L.D. Antibiotic residues in milk and meat: perceptions and realities. *Vet. Med.*, Oxford, p.1222-1228, 1992.
- ZHI, Z.L. *et al.* Evaluation of an automated and integrated flow-through immuno-analysis system for the rapid determination of cephalexin in raw milk. *Anal. Chim. Acta*, Orlando, v. 442, p. 207-219, 2001.

Received on September 21, 2004.

Accepted on March 15, 2005.