

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA**

**GUSTAVO BARCELLOS GODINHO**

**UMA VISÃO CRÍTICA PERANTE A PROIBIÇÃO DO USO DE IVERMECTINA  
LONGA AÇÃO E SUA CONSEQUÊNCIA PARA O CONTROLE PARASITÁRIO NA  
BOVINOCULTURA**

**Dom Pedrito  
2015**

**GUSTAVO BARCELLOS GODINHO**

**UMA VISÃO CRÍTICA PERANTE A PROIBIÇÃO DO USO DE IVERMECTINA  
LONGA AÇÃO E SUA CONSEQUÊNCIA PARA O CONTROLE PARASITÁRIO NA  
BOVINOCULTURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Zootecnia da  
Universidade Federal do Pampa, como  
requisito parcial para obtenção do Título  
de Bacharel em Zootecnia.

Orientador: Tisa Echevarria Leite

Co-orientador: Claudia Gulias Gomes

**Dom Pedrito  
2015**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos  
pelo autor através do Módulo de Biblioteca do  
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

G585v	Godinho, Gustavo Barcellos UMA VISÃO CRÍTICA PERANTE A PROIBIÇÃO DO USO DE IVERMECTINA LONGA AÇÃO E SUA CONSEQUÊNCIA PARA O CONTROLE PARASITÁRIO NA BOVINOCULTURA / Gustavo Barcellos Godinho. 52 p.  Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -- Universidade Federal do Pampa, A ESCOLA E A CIDADE: POLÍTICAS PÚBLICAS E EDUCACIONAIS, 2015. "Orientação: Tisa Echevarria Leite".  1. Antiparasitários. 2. Endectocidas. 3. Lactonas Macroclínicas. 4. Períodos de carência. I. Título.
-------	--

**GUSTAVO BARCELLOS GODINHO**

**UMA VISÃO CRÍTICA PERANTE A PROIBIÇÃO DO USO DE IVERMECTINA  
LONGA AÇÃO E SUA CONSEQUÊNCIA PARA O CONTROLE PARASITÁRIO NA  
BOVINOCULTURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Zootecnia da  
Universidade Federal do Pampa, como  
requisito parcial para obtenção do Título  
de Bacharel em Zootecnia.

Trabalho de Conclusão de Curso defendido e aprovado em: 09/07/2015.

Banca examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tisa Echevarria Leite  
Orientador  
Universidade Federal do Pampa

---

Prof. Dr. Cleiton Stigger Perleberg  
Universidade Federal do Pampa

---

Prof. Dr. Lourdes Caruccio Hirschmann  
Universidade Federal do Pampa

## AGRADECIMENTO

Primeiramente, agradeço a Deus, pela vida, oportunidades, pela família e amigos. Agradeço a minha Mãe, Ione Jardim Barcellos, força maior da minha caminhada, meu exemplo de coração, de amizade e persistência. Também as minhas tias, meus primos e amigos, minha família, que sempre está junto comigo.

Gostaria de agradecer a Dr<sup>a</sup> Claudia Gulias Gomes, pesquisadora da Embrapa Pecuária Sul, pela disponibilidade em me orientar neste trabalho e também dizer da gratidão que tenho e agradecer a oportunidade pelo estágio que me é de grande valia.

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tisa Echevarria Leite, também pela orientação nesta caminhada, pela compreensão e aos anos como minha professora efetiva.

Agradeço aos colegas de curso.

Agradeço a Luiza Oliveira, minha namorada, que sempre esteve ao meu lado e com quem dividi toda a caminhada. Obrigado pelo carinho, pela amizade de sempre.

Agradeço a todos que estiveram me acompanhando nesses longos anos de viagens e madrugadas.

Muito obrigado e sou grato por Deus ter colocado no meu caminho pessoas tão especiais.

Gracias meu Povo!

*“A vantagem estratégica desenvolvida por bons guerreiros é como o movimento de uma pedra redonda, rolando por uma montanha de 300 metros de altura. A força necessária é insignificante; O resultado, é espetacular. “*

*Sun Tzu*

## RESUMO

O agronegócio desempenha papel importante na economia do País. As exportações tiveram uma queda, mesmo assim o saldo ainda é positivo. O agronegócio vem sofrendo pressões de barreiras sanitárias para melhorar a qualidade de seus produtos. Por possuir um dos maiores rebanhos comerciais do mundo e apresentar clima que predispõe ao desenvolvimento de endo e ectoparasitas, o controle parasitário assume grande importância econômica na cadeia produtiva de bovinos de corte. As lactonas macrocíclicas (LM), possuem um amplo espectro usado com frequência no controle parasitário de ruminantes. Em 2010, ocorreu o embargo na exportação de carne bovina termo processada após a detecção de resíduo de ivermectina acima do limite adotado pelos EUA. Este acontecimento desencadeou ações do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento que culminaram com a proibição do uso de LM em 2014. Este trabalho teve objetivo discutir o papel e importância destas drogas no controle parasitário de bovinos e o impacto para as indústrias e produtores consequente à proibição, assim como questões sobre a efetividade das medidas acionadas pelo governo para a conscientização do setor produtivo quanto ao risco da presença de resíduos químicos em produtos de origem animal. Como base para reflexão, informações sobre os tipos de medicamentos antiparasitários compostos de LM comercializados no Brasil na época da proibição, além disso foram analisados os registros sobre o controle parasitário adotado em propriedades rurais do Rio Grande do Sul. A pesquisa de produtos endectocidas disponíveis no mercado foi realizada por meio de consulta às bulas de medicamentos classificados como endectocidas, disponíveis no site “Compêndio Veterinário” e na internet, cruzando os resultados com a lista de produtos com licenças vigentes, publicada no site do MAPA em abril de 2014. As informações sobre o uso das Lactonas Macrocíclicas em propriedades rurais foram obtidas através de estudo do tipo exploratório-descritivo. O instrumento de pesquisa consistiu em questionário aplicado em 13 propriedades localizadas na região da campanha. O questionário foi elaborado como parte de projeto de pesquisa da Embrapa Pecuária Sul, cujo objetivo principal foi avaliar os riscos de ocorrência de resíduos de ivermectina na carne bovina. As entrevistas foram conduzidas entre novembro a dezembro de 2013. A base de dados de produtos comerciais construída indicou um total de 52 empresas, entre 71, que comercializam

endectocidas. De um total de 146 produtos identificados nas fontes de informação pesquisadas, 48 possuíam período de carência para abate superior a 42 dias, 82 indicavam período de carência até 35 dias e em 16 produtos esta informação não foi encontrada. Nas propriedades entrevistadas predominavam raças britânicas. Informações sobre o manejo sanitário indicaram o uso frequente de LM e conhecimento parcial sobre a legislação que restringiu seu uso (IN Nº 48, MAPA). Fica evidente a urgência de mudança de atitude por parte de produtores, governo, investimentos em orientação técnica, uso correto e planejado dos antiparasitários, conscientização do impacto destes no ambiente e na saúde pública. Sobretudo, é preciso implementar medidas educacionais que mudem de fato a visão e responsabilidade dos diversos envolvidos neste processo.

Palavras-Chave: Antiparasitários; Endectocidas; Lactonas Macroclílicas; Períodos de carência.



## ABSTRACT

Agribusiness currently plays important role in the economy of the country. Brazilian exports had a fall, even so the balance of trade is positive. Agribusiness, been suffering health pressures in order to improve the quality of their products. By owning one of the largest commercial herd in the world, there is a higher parasite burden in the herd and the mood predisposes to endo and ectoparasites causing losses in the production chain. The use of Macrocyclics Lactones based products, are composed of wide spectrum, used for the endectocida control. In 2010, the beef embargo upon detection of ivermectin residues above the threshold adopted by the us. The Brazil regulates the use of anti-parasitic drugs according to the MAP, SDA, (Ordinance No. 48/97). This work was developed based on data sourced from the prohibition of the use and manufacture of LM by MAP, in order to discuss the role and importance of these drugs in the parasitic control of cattle and the impact for industries and producers resulting in the ban. Through research on what kinds of antiparasitic medicines with bases in LM marketed in Brazil at the time of the ban, along with a survey of data on parasitic control adopted in farms of Rio Grande do Sul. As a source of consultation were bulls of medicines classified as endectocides, available on the website "Compendium Vet" and on the internet, crossing the results with the list of products with existing licenses, published on the website of the MAP in April 2014. The information about the use of Macrocyclics Lactones in rural properties were obtained by study of the exploratory and descriptive type. The research instrument consisted of questionnaire applied in 13 properties located in the region of the campaign. The questionnaire was drawn up as part of a research project of Embrapa Livestock South, whose main objective is to assess the risks of occurrence of ivermectin residues in beef. The interviews were conducted between November to December 2013. The survey on site Veterinarian, Compendium on list of licensed products by MAP and products marketed on the internet, 52 companies, out of a total of 71, selling a total of 146 endectocides products identified in sources of information researched .48 with grace period exceeding 42 days, 82 with 35 days of grace period for slaughter, in 16 products not found the grace period information for slaughter. The results of the application of the questionnaire were divided into two parts, the characterization of the properties and for health management. Properties with average size of 1953 ha and cutting cattle as main activity. Most used British breeds.

The level of education of the administrators was another highlight, with 92% having higher grade, among veterinarians, agronomists, administrators and zootechnists. Health management was rated according to the degree of knowledge of the administrators of the property. The main variables addressed, parasites treatment target, relevance of parasitism by the tick, loss of animals by TPB, knowledge of the grace period of the products it uses, knowledge about the normative Instruction 48.

Keywords: Antiparasitic; Endectocides; Grace period; Macrocyclic lactones.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema representativo da origem das moléculas químicas pertencentes ao grupo das lactonas macrocíclicas.....	21
Figura 2 - Percentual de produtos endectocidas disponíveis no mercado de acordo com a composição química.....	36
Figura 3 - Produtos à base de Lactonas Macrocíclicas disponíveis no mercado, conforme base química e período de carência para abate.....	38
Figura 4 - Produtos à base de Lactonas Macrocíclicas disponíveis no mercado, conforme o período de carência para consumo do leite.....	39
Figura 5 - Raças de maior prevalência nas propriedades entrevistadas.....	41
Figura 6 - Frequência anual de uso de produtos injetáveis.....	43
Figura 7 - Tipos de informações acessadas pelos entrevistados nas bulas.....	44
Figura 8 - Fatores de escolha de antiparasitários pelos entrevistados.....	45

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Grupos de bases químicas antiparasitárias mais utilizadas.....	19
Tabela 2 - Subprograma de Monitoramento de Controle de Resíduos e Contaminantes em Carnes – PNCRB/2014.....	26
Tabela 3 - Subprograma de Monitoramento de Controle de Resíduos e Contaminantes em Leite – PNCRB/2014.....	26
Tabela 4 - Exemplo de produtos com período de carência de 42 dias, à base de abamectina e ivermectina 1%, com e sem indicação de ação prolongada.....	36
Tabela 5 - Produtos comerciais cujas composições químicas incluem mais de uma base com efeito antiparasitário.....	39
Tabela 6 - Categorização de antiparasitários endectocidas conforme a indicação de via de uso.....	40
Tabela 7 - Disponibilidade de produtos comerciais à base de lactonas macrocíclicas, de acordo com a indicação terapêutica para o controle de ectoparasitos.....	40
Tabela 8 - Características do controle sanitário empregado em propriedades da Região da Campanha.....	42
Tabela 9 - Classificação de parasitas, na visão dos administradores, conforme o grau de problema que representam à propriedade.....	43

## LISTA DE SIGLAS

MAPA – Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento  
EUA – Estados Unidos da América  
IN – Instrução Normativa  
LM – Lactona Macrocíclica  
PNCRC – Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes  
CRC – Coordenação de Resíduos e Contaminantes  
SDA Secretaria de Defesa Agropecuária  
BPA – Boas Práticas Agropecuárias  
BPF – Boas Práticas de Fabricação  
SPS – Sanitary and Phytosanitary Measures  
LMR – Limite Máximo Residual  
TMC – Teor Máximo de Contaminante  
LMDR – Limite Mínimo de Desempenho Requerido  
LQ – Limite de Quantificação  
UE – União Européia  
JECFA – Comitê de Especialistas da FAO/OMS em Aditivos Alimentares  
MSF – Medidas Sanitárias Fitossanitárias  
OMC – Organização Mundial do Comércio  
IDA – Institute For Agriculture Development  
USDA – Departamento de Agricultura dos Estados Unidos  
ABIEC – Associação das Indústrias Exportadoras de Carnes  
CPV – Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
2.1. O uso de químicos no controle parasitário.....	17
2.2. Bases químicas no controle parasitário.....	18
2.3. Lactonas Macrocíclicas.....	20
2.4. Legislação sobre o uso de antiparasitários no Brasil.....	22
2.5. Metodologia de monitoramento e Limites máximos de resíduos permitidos na carne e leite para as lactonas macrocíclicas.....	24
2.6. Impactos dos resíduos de lactonas macrocíclicas no consumo interno e exportação de carne no Brasil.....	28
2.6.1. Legislação de regulamentação do uso das lactonas macrocíclicas de longa ação.....	30
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>33</b>
3.1. Pesquisa de informações sobre produtos à base de lactonas macrocíclicas disponíveis no mercado.....	33
3.2. Pesquisa de informações sobre o uso de lactonas macrocíclicas em propriedades rurais da região da campanha.....	34
<b>4. APRESENTAÇÃO DA PESQUISA E ANÁLISE DOS RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
4.1. Pesquisa de informações sobre produtos à base de lactonas macrocíclicas disponíveis no mercado.....	35
4.2. Pesquisa de informações sobre o uso de lactonas macrocíclicas em propriedades rurais da região da campanha.....	40
4.2.1. Características das Propriedades.....	41
4.2.2. Conhecimento para o Manejo Sanitário.....	42
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>47</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O agronegócio atualmente desempenha papel importante na economia do país e é destaque no cenário internacional, atendendo os requisitos dos mais diversos e exigentes mercados mundiais. Atualmente as exportações do agronegócio brasileiro tiveram uma queda, mas mesmo assim o saldo da balança comercial é positivo. Os principais setores do agronegócio que lideram as exportações são, em primeiro, a soja e, em segundo, a carne. A carne de frango se destaca, seguido da carne bovina (MAPA, 2015a). A bovinocultura é, portanto, um dos principais destaques neste cenário.

Devido a sua importância internacional, o agronegócio brasileiro vem sofrendo pressões no sentido de melhorar a qualidade de seus produtos e a produtividade, com sustentabilidade financeira da propriedade. As ações sanitárias visam prevenir e controlar os índices de doenças infecciosas e parasitárias que acometem os animais, sendo considerado um fator de aumento dos custos na produção. As medidas de prevenção e controle incluem, principalmente, o uso de antiparasitários, que trazem como consequência a necessidade do controle de resíduos químicos e do uso consciente dos produtos para retardar o processo de resistência. Como auxílio no controle do parasitismo, existem produtos no mercado a base de lactonas macrocíclicas (LM). Estes compostos têm como característica o amplo espectro de ação e a alta afinidade por gordura, o que favorece a distribuição e prolongada persistência no organismo, tendo sido amplamente usados para o controle endectocida (SORAIA, 2015).

O Brasil regulamenta o uso de antiparasitários de acordo com Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), Secretaria de Defesa Agropecuária, através da Portaria Nº 48, de 12 de maio de 1997. O MAPA também determina sobre as normas de controle de resíduos em produtos de origem animal através do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC, instituído pela Instrução Normativa SDA N.º 42, de 20 de dezembro de 1999). O PNCRC/Animal segue a recomendação do Codex Alimentarius (Codex Alimentarius Commission Guidelines - CAC/GL nº 71-2009), seguindo os seus preceitos.

Como medida preventiva a novos embargos sanitários no setor de exportação de carne, em 2011, o MAPA instituiu a Instrução Normativa N.º 48, que restringe o uso de antiparasitários com princípios ativos da classe das lactonas macrocíclicas

em bovinos de corte em regime de confinamentos e semi-confinamento. Em 2014, alegando necessidade de estudos científicos, o MAPA instituiu a IN Nº 13, proibindo a fabricação, manipulação, fracionamento, comercialização, importação e uso de produtos antiparasitários considerados de longa ação que tivessem as lactonas macrocíclicas (avermectinas) em suas formulações para uso veterinário (MAPA, 2014).

Este trabalho teve como objetivo fazer uma análise da importância atual das LM no controle parasitário da bovinocultura de corte em meio ao contexto da ação do MAPA de restrição/proibição do seu uso, dimensionando de forma crítica o impacto destas medidas no setor produtivo.



## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. O uso de químicos no controle parasitário – contexto atual**

Determinados fatores cooperam para a diminuição da produtividade do rebanho, como manejo inadequado, a sazonalidade das pastagens, as deficiências nutricionais e controle sanitário deficiente (BARBOSA, 2009). No que concerne a este último tópico, o controle parasitário ainda representa um desafio, apesar do acúmulo de conhecimento acerca da epidemiologia dos parasitos e aos avanços nos métodos de controle alcançados no último século. A alta prevalência de determinados parasitos representa um risco não só para a economia e saúde animal, como também para homem, ao se considerar as zoonoses (AYRES e ALMEIDA, 2002).

Considerando-se as diversas variáveis determinantes do nível de infestações/infecções, o controle químico, através da utilização de antiparasitários ainda é ferramenta indispensável para o controle destes organismos. Os antiparasitários subdividem-se em ectocidas, endocidas e endectocidas, todos reduzem a carga parasitária, eliminando ou inibindo o crescimento (HSU, 1997).

A disponibilidade de químicos para o controle de endo e principalmente ectoparasitas de bovinos está se tornando cada vez menor ao longo dos anos, como consequência ao desenvolvimento de resistência dos parasitos às bases químicas e redução no investimento em pesquisa para a descoberta de novos princípios ativos. Na perspectiva atual, o desafio consiste em reduzir a taxa de desenvolvimento da resistência aos produtos disponíveis, adotando-se práticas que diminuam a frequência de uso dos antiparasitários (GRAF et al. 2004; GULIAS-GOMES, 2009). É preciso não depender tão somente do uso de medicamentos e saber usá-los de forma estratégica. Informações como quais as melhores épocas do ano para aplicação dos produtos, qual o princípio ativo mais indicado para a realidade da propriedade e qual deve ser o manejo dos animais e pastagens para auxiliar na redução da infestação dos campos, tomam importância máxima. Somente reunindo todas essas respostas o produtor vai ter chance de promover com eficácia a prevenção e controle dos parasitas (MARTINS, 2010).

## **2.2. Bases químicas de uso no controle parasitário de bovinos – Histórico e situação atual**

Os primeiros registros do uso de endocidas (anti-helmínticos) foram evidenciados em 1550 a.C., no estudo de Ebers, no antigo Egito. Nos tratamentos iniciais, eram usadas substâncias naturais. Em 1881, foi utilizado o primeiro anti-helmíntico à base de cobre. Em 1926, foi usado o tetracloreto de carbono, no tratamento da fascíola (ALMEIDA e AIRES, 2002). Comenta Canever (2012) que nas décadas de 40 até 80 iniciou-se o uso da classe dos fenotiazínicos. Em 1950, foi a vez das piperazinas. Seguindo a cronologia dos anos, nas datas subsequentes, nas décadas de 60 e 70 surgiram os benzimidazóis, levamilose e pirantel e nas décadas de 80 e 90 as lactonas macrocíclicas.

Uma das primeiras bases químicas usadas no Brasil no controle de ectoparasitos de bovinos foram os arsenicais, inicialmente sendo usado no século XIX nos EUA e no início deste no Rio Grande do Sul, para o controle de carrapato. Em 1922, foi comercializado o primeiro carrapaticida arsenical brasileiro, produzido pelo Laboratório Leivas Leite, de Pelotas, RS. Os arsenicais foram utilizados até 1949, quando relata a primeira resistência. Logo surgiram os clorados, usados como carrapaticidas e inseticidas. No entanto, a resistência estabeleceu-se e em 1952 passaram a serem utilizados os fosforados. Em 1970, surge o grupo das imidinas para socorrer os fosforados. Na década de 80, surgiram os piretróides e as primeiras moléculas de Lactonas Macrocíclicas (LM) (GONZALES, 2003).

Geary e Thompson (2003) ressaltam que com o aparecimento dos endectocidas (LM), como a ivermectina em 1981, houve uma mudança no mercado de antiparasitários, por se tratar de uma forma simples de aplicação, via subcutânea, promovendo menor gasto com mão-de-obra e maior facilidade de manejo, além de terem como diferencial o amplo espectro e maior tempo de ação.

A tabela 1 mostra algumas das bases químicas mais utilizadas hoje em dia, segundo seus grupos químicos.

Tabela 1- Grupos de bases químicas antiparasitárias mais utilizadas.

<b>Grupo Químico</b>	<b>Princípio Ativo</b>	<b>Indicação</b>
<b>Benzimidazóis</b>	Tiazólicos, Metilcarbamatos, Halogenados, Pró- benzimidazóis	contra nematódeos
<b>Imidotiazóis</b>	Tetramizol / Levamizol	contra nematódeos
<b>Tetraidropirimidinas</b>	pamoato de pirantel, o tartarato de morantel, pamoato de oxantel	contra nematódeos
<b>Lactonas macrocíclicas (avermectinas e milbemicinas)</b>	ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina, moxidectina	contra nematódeos
<b>tiacetarsamida sódica e diidrocloridrato de melarsomina</b>	arsenamida	contra nematódeos
<b>Piperazina</b>	piperazina	contra nematódeos
<b>Praziquantel</b>		contra cestódeos
<b>Niclosamida</b>		contra cestódeos
<b>Nitroscanato</b>		contra cestódeos
<b>Nitroxinil</b>		contra trematódeos
<b>salicilanilidas</b>	trematodocidas (closantel, rafoxanida)	contra trematódeos
<b>organofosforados</b>	clorpirifós, diclorvós, triclorfon, malation, diazinon, entre outros	contra ectoparasitas
<b>Imidinas</b>	amitraz	contra ectoparasitas
<b>Carbamatos</b>		contra ectoparasitas
<b>Fluazurona</b>		contra ectoparasitas
<b>Piretróides</b>	alfametrina, deltametrina, flumetrina, cipermetrina, cialotrin, fenvalerato	contra ectoparasitas
<b>monossulfeto de tetraetiuran</b>	monossulfiran	contra ectoparasitas
<b>imidacloprid</b>	cloronicotinil nitroguanidina	contra ectoparasitas
<b>fenilpirazoles</b>	fipronil	contra ectoparasitas
<b>benzoilfeniluréias</b>	lufenuron	contra ectoparasitas
<b>Nitenpyram</b>		contra ectoparasitas
<b>aceturato de diaminazeno</b>		contra protozoários
<b>Imidocarb</b>		contra protozoários
<b>primaquina</b>		contra protozoários
<b>tetraciclinas</b>		contra protozoários
<b>metronidazol</b>		contra protozoários
<b>pirimetamina</b>		contra protozoários
<b>anticoccidianos</b>		contra protozoários

Fonte: Adaptado de Baldani et al. (1999) e Gonzales (2003).

O controle químico com antiparasitários passa por um momento crítico, devido a fatores como o mau uso dos medicamentos, o que acelera a seleção de parasitas resistentes (CASAGRANDE, 2011) e escassez de novas moléculas, com mecanismos de ação diferenciados (GRAF et al., 2004).

A resistência aos produtos químicos é uma ação gerada pela seleção genética. Este processo acontece aos poucos, com o aumento gradativo do número de parasitos resistentes que sobrevivem à ação do medicamento (GULIAS-GOMES, 2009). Embora haja a resistência aos princípios químicos, ainda são os meios mais eficazes de tratamento e controle dos parasitos (CANAVACI, 2006). O retardamento do processo de instalação da resistência deve ser visto como uma meta onde a regra principal a ser seguida é a redução da frequência de uso dos produtos químicos (GULIAS-GOMES, 2009).

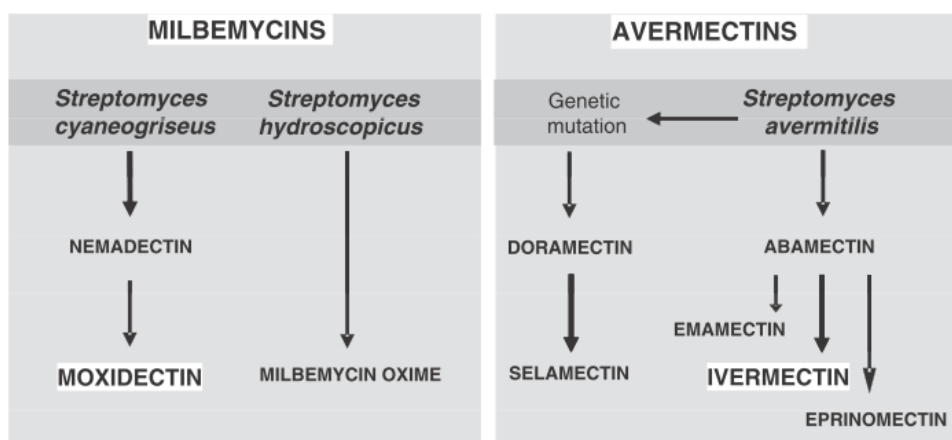
Anteriormente Alves-Branco (1999), já comentava que:

*“Atualmente pesquisadores de todo mundo buscam medidas alternativas para o controle das endoparasitoses dos bovinos, visando à diminuição do emprego de quimioterápicos e conseqüentemente, a redução dos níveis de poluentes no ambiente e nos produtos de origem animal.”*

### **2.3. Lactonas Macroclícas**

As avermectinas e milbemicinas fazem parte do grupo das moléculas que são quimicamente constituídas por um anel macroclíco de lactona, cuja característica as agrupam na família das LM. Estas moléculas são produtos de fermentação de fungos de solo da espécie *Streptomyces* sp (Figura 1) e surgiram por volta de 1975. Possuem amplo espectro de ação em artrópodes e nematódeos, sendo, por este motivo, caracterizadas como endectocidas. Avermectina quer dizer a=ausência, verm=verme, ect=externo e in= quimioterápico. Fazem parte do grupamento das avermectinas: ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina e selamectina (BURG et al., 1979). Apesar de similares na forma de ação, características estruturais diferenciadas conferem particularidades quanto à farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade entre as avermectinas e milbemicinas (PRICHARD et al., 2012).

Figura 1. Esquema representativo da origem das moléculas químicas pertencentes ao grupo das lactonas macrocíclicas.



Fonte: Prichard, (2012).

O desempenho farmacocinético das LM depende da via de administração, formulação, condição corpórea e espécie animal a que se destina (FINK e PORRAS, 1989 *apud* CANAVACI, 2006). Suas moléculas são altamente lipofílicas e tem pouca solubilidade em soluções aquosas (JACKSON, 1989; PRICHARD et al., 2012). Esta característica faz com que, após ser absorvida, a molécula seja distribuída por todo o corpo do animal (ação sistêmica), concentrando-se, particularmente, no tecido adiposo, que por ser menos irrigado, retém por mais tempo a liberação da droga (CHIU et al., 1990). Associado a esta propriedade, o uso de veículos que promovam uma lenta absorção no local de aplicação da droga, permitem o prolongado efeito residual, de onde se origina a denominação *Long Action* ou longa ação (LO et al., 1985).

Durante a fermentação do *Streptomyces avermitilis*, são produzidos oito tipos de avermectinas: A1<sub>a</sub>, A1<sub>b</sub>, A2<sub>a</sub>, A2<sub>b</sub>, B1<sub>a</sub>, B1<sub>b</sub>, B2<sub>a</sub> e B2<sub>b</sub>, sendo os compostos A2<sub>a</sub>, B1<sub>a</sub>, e B2<sub>a</sub> os de maiores quantidades produzidas. (FISHER e MROZIK, 1989, *apud* RODRIGUES, 2007). De acordo com Shoop e Soll (2002), as avermectinas de maior importância e elevada eficácia são as do tipo B1<sub>a</sub> e B1<sub>b</sub>, por terem um largo espectro parasiticida. Em escala industrial, não se separam estes dois grupos, sendo utilizados na preparação não menos que 90% do grupo “a” e não menos que 10% do grupo “b”, significando a atividade biológica destes dois homólogos quase idêntica.

A avermectina B1<sub>a</sub>, também denominada de abamectina, serve de ponto de partida para a produção de um análogo semi-sintético, 22,23 dihidroavermectin B1,

ou ivermectina, cuja estrutura pode ser estimada como híbrido entre os membros B1 e B2. A ivermectina foi a primeira entre as LM a ser comercializada (CHABALA et al., 1980). Devido a seu amplo espectro de ação, eficácia e modo de ação, tornou-se o tratamento de escolha para bovinos, ovinos, caprinos, suínos e equinos (CAMPELL et al,1983).

#### **2.4. Legislação sobre o uso de antiparasitários no Brasil**

O uso de antiparasitário no Brasil está regulamentado de acordo com Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), Secretaria de Defesa Agropecuária, que através da Portaria Nº 48, DE 12 de maio de 1997 regulamenta o Licenciamento e/ou Renovação de Licença de Produtos Antiparasitários de Uso Veterinário. A portaria determina que os laboratórios oficiais e privados, tenham um responsável técnico, com formação na área, com efetiva comprovação de título, que esteja devidamente credenciado no órgão competente do Ministério da Agricultura. O responsável técnico e/ou seu substituto deve participar de todas as etapas de elaboração, produção e controle dos produtos. A normativa ainda dispõe quais metodologias devem ser adotadas para realização de testes de eficácia, critérios de avaliação, formas para execução de tratamentos experimentais e testes a campo. No caso de novos registros, se aceita dados de publicações científicas internacionalmente reconhecidas ou de experimentações conduzidas de acordo com os princípios éticos e científicos. Uma lista de produtos com licenças vigentes, contendo o nome do princípio ativo, laboratório e número de registro é disponibilizado periodicamente pelo MAPA em seu site.

A legislação nacional também determina sobre as normas de controle de resíduos em produtos de origem animal, através do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) para carnes (bovina, aves, suína e equina), leite, mel, ovos e pescado, instituído pela Instrução Normativa SDA N.º 42, de 20 de dezembro de 1999. Conforme o MAPA, este programa existe desde 1979, sendo gerenciado pela Coordenação de Resíduos e Contaminantes (CRC) e Secretaria de Defesa Agropecuária (DAS). Estando fundamentado em monitorar os processos através de análise de risco, determinando a qualidade e segurança dos produtos de origem animal que serão disponibilizados no mercado Brasileiro e internacional.

De acordo como transcrito no site do MAPA, sobre o PNCRC.

*“O Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes – PNCRC é um programa federal de inspeção e fiscalização das cadeias produtivas de alimentos, baseado em análise de risco, que visa monitorar a efetividade dos controles implementados pelos sistemas de produção e a respectiva qualidade e segurança dos produtos de origem animal e vegetal disponibilizados ao comércio e ao consumo. Este monitoramento oficial é realizado por meio da verificação da presença e dos níveis de resíduos de substâncias químicas potencialmente nocivas à saúde do consumidor, tais como resíduos de produtos de uso veterinário, de agrotóxicos ou afins, e de contaminantes químicos (aflatoxinas, metais pesados, contaminantes inorgânicos, dioxinas, dentre outros), e que tem como objetivos principais:*

*1) Verificar e avaliar as boas práticas agropecuárias (BPA), as boas práticas de fabricação (BPF), boas práticas de armazenamento e transporte, e demais autocontroles ao longo das etapas das cadeias agroalimentares;*

*2) Verificar os fatores de qualidade e de segurança higiênico-sanitária dos produtos de origem animal e vegetal, seus subprodutos e derivados de valor econômico importados;*

*3) Fornecer garantias de um sistema que provenha a segurança e a inocuidade dos alimentos disponibilizados aos consumidores e que seja equivalente aos requisitos sanitários internacionais estabelecidos pelo MERCOSUL, CODEX, OMC, e órgãos auxiliares (FAO, OIE, WHO).”*

O PNCR/Animal (2014) é composto de programas que monitoram toda cadeia de produtos de origem animal. A Instrução Normativa SDA N° 11, de 07 de maio de 2014 aprovou, recentemente, o novo escopo analítico para o monitoramento dos produtos de origem animal em vigência. Para que os objetivos do PNCRC/Animal sejam alcançados, o programa foi subdividido em quatro subprogramas: Subprograma de Monitoramento, Subprograma de Investigação, Subprograma Exploratório, Subprograma de Monitoramento de Produtos Importados (MAPA, 2015b).

Ressalta-se que o PNCRC/Animal segue a recomendação do Codex Alimentarius (Codex Alimentarius Commission Guidelines - CAC/GL n° 71-2009),

seguindo os seus conceitos. Utiliza rastreabilidade dos produtos amostrados, com inspeções federais nas coletas e amostragens. As exportações de produtos cumprem as condições de qualidade, conforme os preceitos dos acordos SPS (Sanitary and Phytosanitary Measures) e parâmetros do *Codex Alimentarius*, de forma a prover reconhecimento e garantia mútuos (PNCRC, 2015).

## **2.5. Metodologia de monitoramento e Limites máximos de resíduos permitidos na carne e leite para as Lactonas Macrocíclicas**

A metodologia de monitoramento e Limites Máximos de Resíduos é definida pela Instrução Normativa SDA Nº 11, DE 07 DE MAIO DE 2014 e determina que as análises do programa PNCRC sejam realizadas por laboratórios oficiais e credenciados pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios Agropecuários do Sistema Unificado de Atenção à Sanidade Agropecuária. São realizadas amostragens aleatórias, incluindo a forma de escolha dos estabelecimentos, e envio imediato para os laboratórios que farão estas análises.

As referências utilizadas para interpretação dos Limites de Referência, estão dispostos no Anexo I da IN Nº 11.

Especificamente, o Plano desenvolve suas atividades visando:

- (i) conhecer o potencial de exposição da população aos resíduos nocivos à saúde do consumidor, parâmetro orientador para a adoção de políticas nacionais de saúde animal e fiscalização sanitária e*
- (ii) impedir o abate para consumo de animais oriundos de criatórios onde se tenha constatado violação dos LMR's e, sobretudo, o uso de drogas veterinárias proibidas no território nacional.*

Cabe ainda ressaltar, segundo o Anexo I da IN Nº 11, que nem todos os medicamentos utilizados nos animais deixam uma margem residual que possam ser nocivos à saúde humana e animal, até mesmo aqueles que quando usados ultrapassam os valores de concentração, conhecidos como limite de tolerância, limite de segurança ou limite máximo de resíduo (LMR), que o alimento pode conter, sem prejuízo da integridade orgânica de seres humanos e animais.

Também pode ser visto no Anexo I, os limites de referência que a Instrução Normativa Nº 11 dispõe:



*I - Quando se tratar de substância registrada para uso na espécie-alvo, o Limite de Referência para Tomada de Ação Regulatória adotado será o respectivo Limite Máximo de Resíduo (LMR) ou o Teor Máximo de Contaminante (TMC), quando estabelecidos pela legislação vigente;*

*II - Quando se tratar de substância registrada para uso na espécie-alvo, mas seu respectivo LMR/TMC não for estabelecido pela legislação vigente, ou quando se tratar de substância de uso não proibido, mas não for registrada para uso na espécie-alvo em questão (casos de desvios de uso), o Limite de Referência para Tomada de Ação Regulatória gerencialmente adotado será igual a 10µg/kg ou 10µg/L, dependendo da matriz de análise;*

*III - Quando se tratar de substância de uso proibido em determinada espécie, o Limite de Referência para Tomada de Ação Regulatória gerencialmente adotado será igual, maior ou menor ao respectivo Limite Mínimo de Desempenho Requerido (LMDR), quando estabelecido pela legislação vigente;*

*IV - Quando se tratar de substância banida ou de uso proibido em determinada espécie, mas sem o respectivo LMDR estabelecido, o Limite Mínimo de Desempenho Requerido (LMDR) será de 2µg/kg ou 2µg/L, sendo que o Limite de Referência para Tomada de Ação Regulatória gerencialmente adotado será igual, maior ou menor a 2 µg/kg;*

*V - Os Limites de Quantificação (LQ), os métodos de análise utilizados para cada analito, assim como maiores detalhamentos a respeito de cada laboratório participante do PNCRB/2014, são referidos pelas seguintes normas: Instrução Normativa nº 01, de 17 de janeiro de 2007; Instrução Normativa nº 24, de 14 de julho de 2009; e Instrução Normativa nº 34, de 14 de julho de 2011;*

*VI - Para substâncias de uso proibido e produzidas endogenamente, não se estabelece Limite Máximo de Resíduo (LMR) no âmbito do PNCRB; e*

*VII - O Limite de Referência utilizado se refere ao Limite de Quantificação (LQ).*

*V - O Limite de Referência da Abamectina é expresso como Abamectina B1a;*

VI - O Limite de Referência da Ivermectina é expresso como 22,23-Dihidro-avermectina B1a.

Os valores de referência do grupo das avermectinas para carne e leite estão descritos, respectivamente, nas Tabelas 2 e 3, em consonância com a Instrução Normativa.

Tabela 2. Limites de referência para resíduos de lactonas macrocíclicas de acordo com o Subprograma de Monitoramento de Controle de Resíduos e Contaminantes em Carnes.

Grupo	Analito	Matriz	LIMITE DE REFERÊNCIA (µKg)					
			Bovina	Equina	Suína	Aves	Avestruz	Caprina/Ovina
Antiparasitário	Abamectina	Fígado	100	10	10	10	--	--
	Doramectina		100	10	100	10	--	--
	Ivermectina		100	100	15	10	--	--
	Eprinomectina		2000	10	10	10	--	--
	Moxidectina		100	100	10	10	--	--
	Abamectina	Músculo	10	--	--	--	--	--
	Doramectina		10	--	--	--	--	--
	Ivermectina		10	--	--	--	--	--
	Eprinomectina		100	--	--	--	--	--
	Moxidectina		20	--	--	--	--	--

Fonte: PNCRB (MAPA, 2014).

Tabela 3. Limites de referência para resíduos de lactonas macrocíclicas de acordo com o Subprograma de Monitoramento de Controle de Resíduos e Contaminantes em Leite.

Grupo	Analito	Matriz	LIMITE DE REFERÊNCIA (µ/L)
Antiparasitário	Abamectina	Leite	10
	Doramectina		15
	Ivermectina		20
	Eprinomectina		10
	Moxidectina		10

Fonte: PNCRB (MAPA, 2014).

Conforme o Codex Alimentarius, os LMR para as LM são determinados de acordo com o limite máximo aceitável de ingestão diária, que são divididos em abamectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina e moxidectina e analisados em diversos tecidos como músculo, fígado, rins, gordura e leite. Para que os produtos exportados atendam aos requisitos de qualidade praticados pelos importadores, o

Brasil adota o reconhecimento da equivalência dos sistemas de inspeção sanitária do país exportador, conforme os preceitos do Acordo de Medidas Sanitárias e Fitossanitárias e parâmetros do Codex Alimentarius, de forma a prover reconhecimento e garantia mútuos. Estes procedimentos estão descritos na Portaria 183/1998 e na Resolução 01/1999 (MAPA, 2015c).

Observa Baynes et al. (1999) que conforme os LMR estabelecidos pelos Comitês da União Européia (EU) e peritos do comitê científico internacional de especialistas em aditivos alimentares (JECFA), baseado em dados de toxicologia das drogas, os valores acima dos limites são preocupantes em relação à saúde pública, devido aos riscos na avaliação. Por apresentarem diferenças entre os órgãos que os regulamentam, dificulta as avaliações de risco nas populações e países.

Entre as legislações existentes, relacionadas a presença de resíduos de drogas veterinárias em alimentos estão:

- Portaria SDA nº 48, de 12 de maio de 1997 - Aprova como Anexo o Regulamento Técnico a ser observado na produção, no controle e no emprego de antiparasitários de uso veterinário.
- Resolução nº 17, de 30 de abril de 1999 - Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as Diretrizes Básicas para a Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos;
- Instrução Normativa SDA N.º 42, de 20 de dezembro de 1999 - Altera o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal - PNCRC/Animal;
- Instrução Normativa MAPA nº 11, de 8 de junho de 2005 - Aprova o Regulamento Técnico para Registro e Fiscalização de Estabelecimentos que Manipulam Produtos de Uso Veterinário e o Regulamento de Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários (Farmácia de Manipulação);
- Portaria SDA N.º 396, de 23 de novembro de 2009 - Estabelecer responsabilidades das unidades da Secretaria de Defesa Agropecuária - SDA envolvidas no Subprograma de Investigação do PNCRC/MAPA;
- Instrução Normativa SDA N.º 48, de 28 de dezembro de 2011 - Proíbe o uso em bovinos de corte em regime de confinamentos e semi-confinamentos de produtos antiparasitários que contenham em sua formulação princípios ativos da classe das avermectinas, cujo período de carência ou de retirada seja maior do que 28 dias;
- MERCOSUL - GMC/RES N.º 12/2011 - Aprova o Regulamento Técnico MERCOSUL sobre Limites Máximos de Contaminantes Inorgânicos em Alimentos;
- Codex Alimentarius - CAC/MRL N.º 02/2012 - Atualiza os limites máximos de resíduos de produtos de uso veterinário em alimentos;

- União Europeia - Decisão N.º 422/2013, de 03 de agosto de 2013 - Reconhecimento da equivalência dos planos de controle de resíduos da área animal de países que não fazem parte da União Europeia;
- Instrução Normativa N.º 12, de 6 de maio de 2014 - Acrescentar o item LVI - Avermectinas (Lactonas Macrocíclicas) em produtos de longa ação, à Lista C1: Outras Substâncias Sujeitas ao Controle Especial, do Anexo I da Instrução Normativa nº 25 de 8 de novembro de 2012.
- Instrução Normativa N.º 13, de 29 de maio de 2014 - Proíbe a fabricação, manipulação, fracionamento, comercialização, importação e uso de produtos antiparasitários de longa ação que contenham como princípios ativos as lactonas macrocíclicas (avermectinas) para uso veterinário e suscetíveis de emprego na alimentação de todos os animais e insetos.

## **2.6. Impactos dos resíduos de avermectinas no consumo interno e na exportação de carne no Brasil**

Segundo Contini et al. (2012), o agronegócio vem alavancando a economia brasileira através da exportação e do consumo interno de seus produtos, cuja taxa média anual é de 3,8% e as taxas de exportação de 9,1%, contribuindo para o crescimento do país. O Brasil, em 2011, foi o terceiro maior exportador de produtos agrícolas, perdendo somente para os EUA e a União Europeia (MAPA, 2012). Com o aumento da população mundial para 2050, será necessário aumentar a produção de alimentos em mais de 70%, com isso o Brasil poderá elevar a produtividade para acima de 40% em relação ao restante do mundo (GAZZONI, 2010). A pecuária de corte, nas últimas décadas, teve grandes transformações, como a modernização das técnicas de produção, melhoramento genético e maior estabilidade econômica, permitindo aumento de volume e produtividade do setor, as quais foram extremamente relevantes em toda cadeia produtiva, impactando diretamente na formação do produto interno bruto (PIB) brasileiro (FILHO, 2006).

De acordo com o MAPA, em 2010, o consumo per capita de carnes aumentou em relação ao ano anterior chegando a 43,9 kg de carne de aves, 37,4 kg para carne bovina e 14,1 kg de carne suína, refletindo o bom desempenho da economia brasileira, tornando o país no maior rebanho comercial do mundo. Em comparação à série histórica desde 2008, o abate de bovinos no Brasil no último trimestre de 2013, atingiu o maior número, com mais de oito milhões de cabeças abatidas, o peso acumulado das carcaças também aumentou, demonstrando que o país tem melhorado suas condições de criação, emprego de novas técnicas, redução da

idade de abate, associadas a melhorias nas medidas sanitárias e ações preventivas que auxiliam na qualidade da carne. Para que ocorra a melhoria da qualidade e agregação de valor ao produto dever-se-á adotar boas práticas de manejo, como o controle rigoroso da sanidade do rebanho e atendimento a períodos de carência para evitar a presença de resíduos de medicamentos veterinários que ofereçam riscos à saúde (FILHO, 2006).

Os riscos de embargos sanitários relacionados a ocorrência de surtos de doenças ou presença de resíduos mantém em alerta o órgão de Defesa Sanitária do Brasil. O monitoramento da ivermectina em produtos de origem animal para exportação iniciou-se no ano de 2008 no México, quando foi encontrado resíduo de cobre em excesso na carne importada pelos Estados Unidos. Em consequência a este ocorrido, o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) elaborou um relatório esclarecendo que o programa nacional para controle de resíduos em alimentos não estabelecia limites para muitas das substâncias perigosas e deveria ser revisado. O relatório listou algumas substâncias, sendo uma delas a ivermectina (USDA, 2010).

Segundo Silva et al. (2011), os países da América do Norte, como os EUA, são mais rigorosos quanto aos níveis de avermectinas na carne que os demais países que participam do Acordo de Medidas Sanitárias e Fitossanitárias da Organização Mundial do Comércio (OMC). Este acordo se baseia no princípio da regionalização que reconhece áreas livres de doenças ou pragas dentro de um mesmo território e exige o cumprimento das normas de equivalência técnica e sanitária, baseada em análise de risco entre os países. Uma das ressalvas para importação de carne *in natura* do Brasil pelos EUA é a abordagem sobre resíduos praticada pelos EUA, a qual é referenciada a partir do Institute for Agricultural Development (IDA), que difere da abordagem brasileira, que utiliza recomendações do Codex Alimentarius, com relação ao Intervalo de Confiança x Prevalência. Deste modo, os EUA exigiram que o Brasil adotasse a abordagem da IDA para a ivermectina, afirmando a premissa de “Equivalência de Sistemas”, o que mudaria o plano amostral nacional que segue as regras do Codex (DINIZ, 2015).

Em 2010, o Brasil sofreu embargo de carne bovina após a detecção de resíduo de ivermectina acima do limite adotado pelos EUA. O resíduo acima do limite máximo foi detectado em carne termo processada, colocando em dúvida a legalidade do embargo já que não havia uma definição clara dos limites para este

produto de exportação, conforme estabelecido para carne *in natura* (COOPER et. al., 2012). Apesar da argumentação das autoridades competentes de que o limite de 20 µg/kg poderia ser aceito, as amostras de carne bovina brasileira incluíam concentrações não conformes no intervalo de 20 µg/kg a 1.359µg/kg, sugerindo o uso de preparações de ivermectina fora dos termos da licença do produto. Como consequência, houve suspensão das exportações para os EUA por seis meses (Circular 008/2010/CHC/CGPE/DIPOA) e cancelamento de carregamentos para a Itália, que baixou o LMR para 10 µg/kg (10 partes por bilhão ou ppb) (The Rapid Alert System for Food and Feed, 2010). A Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes (ABIEC), através do seu presidente, relatou em audiência na Comissão de Agricultura da Câmara dos Deputados, em 2011, que os prejuízos para o país alcançaram o patamar de 104 milhões de dólares (ABIEC, 2011) e colocou as exportações sob negativa atenção internacional (PRATA, 2014).

### **2.6.1. Legislação de regulamentação do uso das avermectinas de Longa Ação**

Desde o início dos embargos aos produtos cárneos brasileiros, quando foi verificado o aparecimento de resíduos de ivermectina, o MAPA instituiu a Instrução Normativa N.º 48/2011, que proibiu o uso de antiparasitários com princípios ativos da classe das avermectinas, cujo período de carência ou de retirada **fosse maior do que 28 dias em bovinos de corte em regime de confinamentos e semi-confinamentos**.

Mesmo com a publicação da IN N.º 48/2011, a discussão em torno do maior controle sobre o uso das avermectinas continuou. A Secretaria de Defesa Agropecuária chegou a divulgar, em 2014, que esses medicamentos seriam vendidos sobre prescrição médica veterinária, a fim de aumentar as formas de controle perante indústria e produtores. No entanto, semanas após esse comunicado, foi assinada a proibição do uso de avermectinas (BEEFPOINT, 2014), através da Instrução Normativa N.º 13ª de 29 de maio de 2014.

A IN N.º 13ª (MAPA, 2014), “Proíbe a fabricação, manipulação, fracionamento, comercialização, importação e uso de produtos antiparasitários de longa ação que contenham como princípios ativos as lactonas macrocíclicas (avermectinas) para uso veterinário e suscetíveis de emprego na alimentação de todos os animais e insetos”. Conforme a Portaria N.º 48/97, que aprova o Regulamento Técnico para

Licenciamento e/ou Renovação de licença de Produtos Antiparasitários de Uso Veterinário (Item 5), são considerados produtos de Longa ação ou de Ação Prolongada:

5.1. *Uma determinada formulação de um antiparasitário é considerada de ação prolongada quando, em comparação com outra formulação convencional com base no mesmo ingrediente ativo, mantiver nível plasmático terapêutico, ou atividade antiparasitária por um período de tempo consideravelmente maior.*

5.2. *A ação prolongada do antiparasitário deve ser comprovada com referências bibliográficas oficiais ou científicas internacionalmente reconhecidas ou por experimentação própria conduzida dentro de metodologia científica.*

5.3 *a alteração do nível plasmático terapêutico pode ser decorrente da modificação favorável da estrutura química, do emprego de recursos farmacotécnicos ou farmacológicos ou que atuem sobre a farmacocinética do antiparasitário.*

5.4. *A existência, numa especialidade farmacêutica, de substâncias ativas com e sem ação prolongada obriga a classificação do produto nesta última categoria.*

*O Regulamento técnico define, ainda, critérios a serem seguidos pelas indústrias para a produção de produtos longa ação:*

5.5. *O uso da denominação “longa ação”, “ação prolongada” ou “ação profilática” para produtos antiparasitários, poderá ser utilizada pelas firmas registradas, observando-se os seguintes critérios:*

5.5.1. *O período de eficácia prolongada deverá ser incluído na bula por espécie de parasito, após comprovação em teste conduzido em que tenha havido desafio, com infecção experimental pelo parasito a ser indicado. Os seguintes parâmetros deverão ser utilizados para cálculo do período de eficácia prolongada:*

a) *testes conduzidos com protocolo em que infecção experimental semanal com o parasito especificado determine o período de ação prolongada contra aquele parasito, tendo como critério de avaliação de eficácia o item 1.3 desta norma;*

b) *comprovação da concentração plasmática do princípio ativo compatível com o período de eficácia contra o parasita especificado.*

c) *para determinação de período de eficácia prolongada de produtos ectoparasiticidas tópicos degradáveis por raios ultravioletas, o desafio experimental deverá ser feito com animais expostos à radiação solar.*

*5.5.2. Testes conduzidos com protocolos delineados para infecção natural não serão aceitos para a determinação do período de ação prolongada, para efeito de registro ou uso, com exceção de bernicidas.*

*5.5.3. O período de prepatência do parasito especificado não poderá ser utilizado no cálculo do período de ação prolongada, para efeito de registro ou uso.*

Após a publicação da IN N° 13<sup>a</sup> de 2014, o MAPA esclareceu em nota técnica no seu site que o produto de longa ação seria aquele cuja atividade antiparasitária teria duração maior que os produtos convencionais, ou seja, **acima de 42 dias** (MAPA, 2014).



### 3. METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido com base em dados pesquisados a partir da proibição do uso e fabricação de Lactonas Macrocíclicas pelo MAPA, visando discutir o papel e importância destas drogas no controle parasitário de bovinos e o impacto para as indústrias e produtores consequente à proibição. Para isso foi feita uma pesquisa sobre quais eram os tipos de medicamentos antiparasitários com bases em LM comercializados no Brasil na época da proibição, juntamente com um levantamento de dados sobre o controle parasitário adotado em propriedades rurais do Rio Grande do Sul. Este trabalho foi desenvolvido na Embrapa Pecuária Sul, localizada na Cidade de Bagé/RS, sob a coordenação dos pesquisadores Dra Claudia Cristina Gulias Gomes e Dr. Sergio Juchem.

#### 3.1. Pesquisa de informações sobre produtos à base de Lactonas Macrocíclicas disponíveis no mercado.

A pesquisa de produtos à base de LM disponíveis no mercado foi realizada no ano de 2014, antes da publicação da IN N° 13<sup>a</sup>. Foram usados como fonte de consulta bulas de medicamentos classificados como endectocidas, disponíveis no site “Compêndio Veterinário” ([www.cpvvs.com.br](http://www.cpvvs.com.br)) e na internet, cruzando os resultados com a lista de produtos com licenças vigentes, publicada no site do MAPA em abril de 2014 (04/ 2014 - [www.agricultura.gov.br](http://www.agricultura.gov.br)). O site “Compêndio Veterinário” é mantido pelo Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal (**SINDAN**), com o apoio da Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV), Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários (DFIP) e da Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Informações disponíveis nas bulas, como nome comercial, nome da empresa fabricante, princípios ativos e concentrações, período de carência, espécies alvo, forma de aplicação, dosagem etc foram sistematizados em planilha excel e analisados de forma descritiva.

### **3.2. Pesquisa de informações sobre o uso de Lactonas Macroclícas em propriedades rurais da Região da Campanha**

As informações sobre o uso das Lactonas Macroclícas em propriedades rurais foram obtidas através de estudo do tipo exploratório-descritivo. O instrumento de pesquisa consistiu em questionário de perguntas fechadas (dicotômicas e de múltipla escolha) e abertas, aplicado em 13 propriedades localizadas em Bagé (5), Dom Pedrito (5) e Aceguá (3). O questionário foi elaborado como parte de projeto de pesquisa da Embrapa Pecuária Sul, cujo objetivo principal foi avaliar os riscos de ocorrência de resíduos de ivermectina na carne bovina. As perguntas abrangem a caracterização da propriedade, do ambiente, práticas e processos agropecuários utilizados, incluindo o tipo de controle parasitário e grau de conhecimento do responsável por este trabalho. As entrevistas foram conduzidas entre novembro a dezembro de 2013. As propriedades foram selecionadas por sorteio de lista de abate do frigorífico Marfrig. Os proprietários foram contatados previamente por telefone quando foi explicado o objetivo do estudo. As propriedades que concordaram em participar assinaram termo de concordância. Os dados foram tabelados em planilha excel e as respostas abertas classificadas para aplicação de análise descritiva.

## 4. APRESENTAÇÃO DA PESQUISA E ANÁLISE DOS RESULTADOS

### 4.1. Pesquisa de informações sobre produtos à base de Lactonas Macrocíclicas disponíveis no mercado

Fazem parte do grupo dos endectocidas, os antiparasitários que tem como componente uma ou mais moléculas classificadas como lactonas macrocíclicas. Segundo a busca feita no site Compêndio Veterinário, na lista de produtos licenciados pelo MAPA e produtos comercializados na internet, 52 empresas, de um total de 71, comercializam endectocidas. Dos 146 produtos identificados nas fontes de informação pesquisadas:

- a. 48 possuíam período de carência para abate igual ou superior a 42 dias (30 com concentração de LM até 1% e 19 com concentração de LM acima de 1%);
- b. 82 possuíam período de carência até 35 dias para abate;
- c. em 16 produtos a informação de período de carência para abate não foi encontrada;

Com base nos dados levantados, identificaram-se falhas de informação passíveis de causar confundimento para o produtor e técnico de campo na interpretação das IN Nº 13 de 2014 e Nº 48 de 2011. Estes pontos são listados abaixo. A compra e uso de antiparasitários sem orientação técnica é uma prática comum na pecuária brasileira. Portanto, para que as normativas sejam cumpridas com efetividade, torna-se necessário um trabalho paralelo de educação e divulgação clara e ampla das medidas impostas.

1. A IN Nº 13 de 2014 que proibiu “...o uso de produtos antiparasitários de longa ação que contenham como princípios ativos as lactonas macrocíclicas (avermectinas)...”, não deixa claro a definição de “longa ação (LA)”. Como a indicação de ação prolongada é uma opção da indústria, não há uniformidade de citação nos produtos comerciais, gerando dúvida para o produtor e/ou técnicos da área. O levantamento realizado neste trabalho indica a ocorrência de produtos de mesmo período de carência e mesma concentração, com e sem indicação de ação prolongada (Tabela 4). Também foi identificado que muitos destes produtos não indicam na bula o período

de eficácia prolongada para cada uma das espécies, como determina a Portaria do MAPA de Número 48 de 1997.

Tabela 4. Exemplo de produtos com período de carência de 42 dias, à base de abamectina e ivermectina 1%, com e sem indicação de ação prolongada.

Nome comercial	Empresa	Indicação de Ação Prolongada	Princípio ativo	Concentração avermectina	Período carência abate	Período carência Leite
BULLMECTIN	CLARION	Sim	Abamectina	1,00%	42	Não indicado*
AVOTAN LA	INTERVET	Sim	Abamectina	1,00%	42	Não indicado
NECA VERM	LEIVAS LEITE	Sem indicação	Abamectina	1,13%	42	Não indicado
ABA LA	OUROFINO	Sim	Abamectina	1,00%	42	Não indicado
NECA VERM	ROSENBUSCH	Sim	Abamectina	1,13%	42	Não indicado
LANCER LA	VALLÉE	Sim	Abamectina	1,00%	42	Não indicado
VIRBAMAX LA	VIRBAC	Sim	Abamectina	1,00%	42	Não indicado
IVOTAN LA	INTERVET	Sim	Ivermectina	1,00%	42	Não indicado
RANGER LA	VALÉE	Sim.	Ivermectina	1,00%	42	Não indicado
VIRBAMEC LA	VIRBAC	Sim	Ivermectina	1,00%	42	Não indicado
VITALMEC	VITALFARMA	Sem indicação	Ivermectina	1,00%	42	Não indicado

\*Não indicado para bovinocultura de leite

Fonte: O autor (2015).

2. Foi identificado à venda na internet produto à base de ivermectina 3,7% + doramectina 1,3% com período de carência para carne de 30 dias (Treo A.G.P.<sup>®</sup>). Além do período de carência indicado não ser condizente com a formulação, este produto não consta entre os listados como aprovados pelo MAPA;

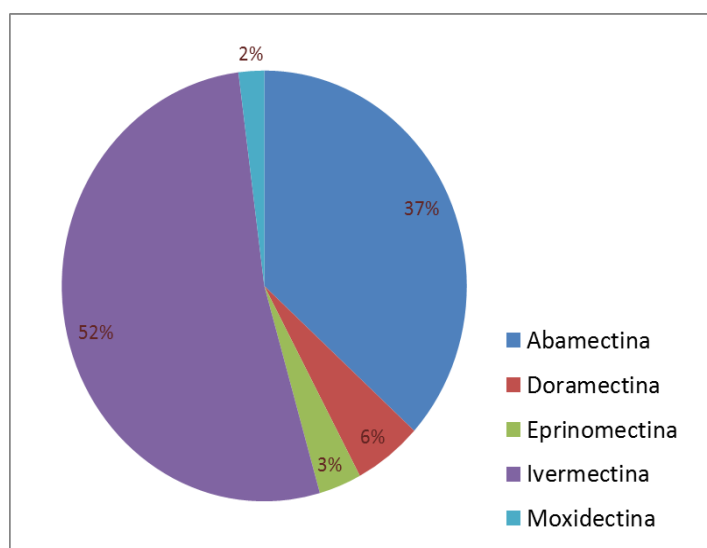
3. Produtos à base de moxidectina, apesar de serem lactonas macrocíclicas, não fazem parte do grupo das avermectinas. Mas, assim como estas últimas, também é monitorada pelo PNCR. As IN N<sup>o</sup> 13 (2014) e 48 (2011) ao citarem o termo “avermectinas”, excluem esta base da proibição. O uso do grupamento químico em vez do nome das moléculas na normativa pode ter gerado dúvidas quanto à inclusão ou não da moxidectina na restrição imposta pelas IN N<sup>o</sup> 13 (2014) e 48 (2011), já que esta é uma informação estritamente técnica e, em muitos casos,

desconhecida até mesmo por profissionais da área. O nível de detalhamento do conhecimento técnico e necessidade de reciclagem de profissionais autônomos devem ser considerados nestes casos.

4. Há produtos que são constituídos por misturas de bases químicas onde o componente de menor concentração é a avermectina (Ex. Fluatac Duo® - composição: abamectina 0,5% + fluazuron 3%). Porém, apesar da baixa concentração de avermectina o período de carência para abate é superior a 42 dias. Este produto é mais conhecido pela ação do fluazuron, o que abre a possibilidade de uso inadequado quanto à proibição das normativas IN Nº 13 e 48, especialmente por produtores desinformados.

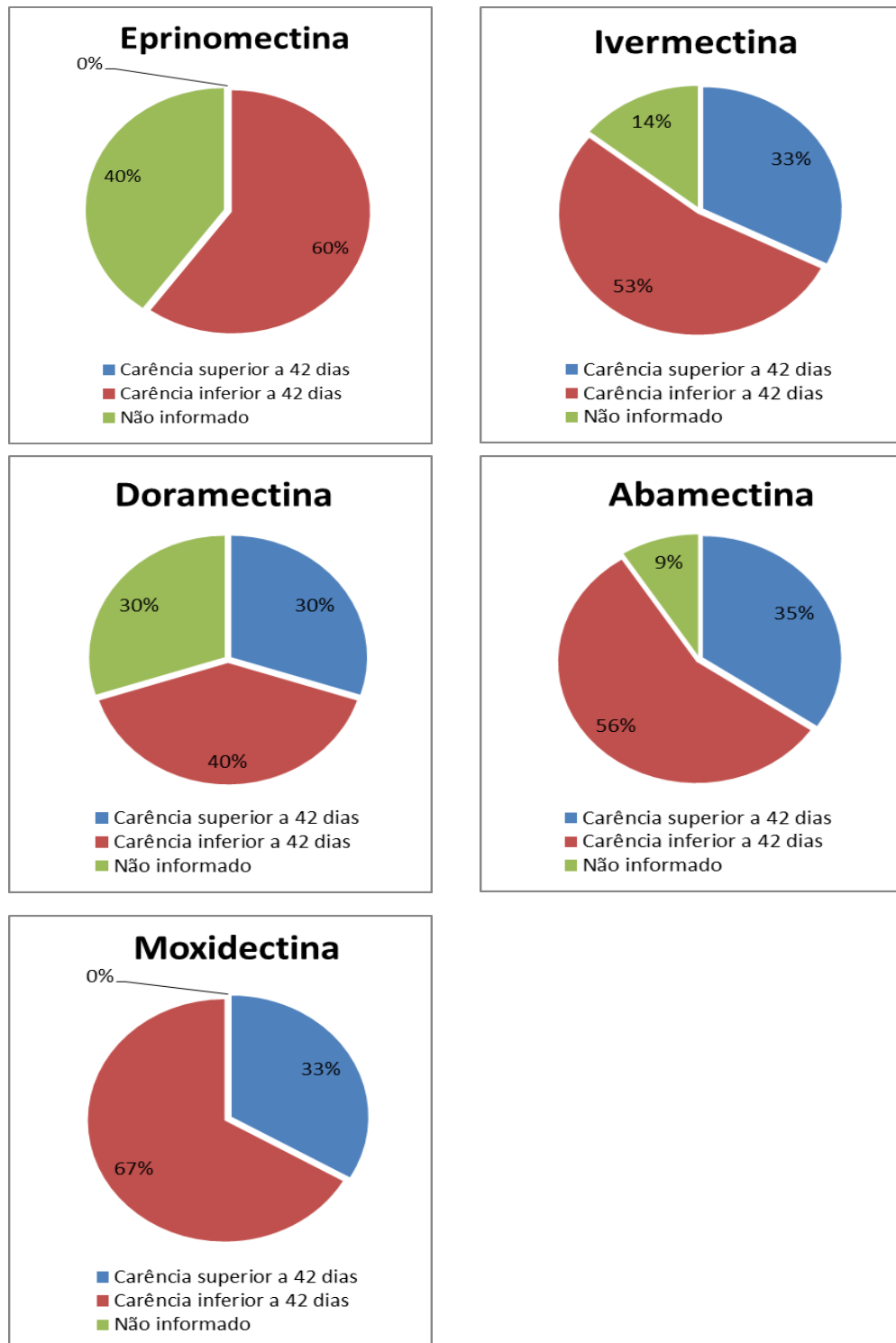
Os produtos à base de ivermectina prevalecem no mercado, correspondendo a 52% dos endectocidas à venda (Figura 2). Com exceção à eprinomectina, aproximadamente 30% dos produtos à base das demais LM possuem período de carência para carne superior a 42 dias (Figuras 3). Em relação ao leite, 77% dos endectocidas não são indicados para uso na bovinocultura leiteira (Figura 4).

Figura 2 - Percentual de produtos endectocidas disponíveis no mercado de acordo com a composição química.



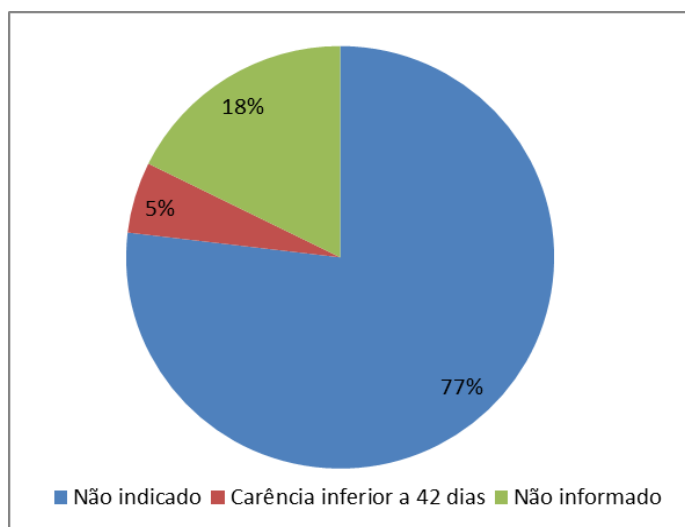
Fonte: O autor (2015).

Figura 3 - Produtos à base de Lactonas Macro-cíclicas disponíveis no mercado, conforme base química e período de carência para abate.



Fonte: O autor (2015).

Figura 4 - Produtos à base de Lactonas Macrocíclicas disponíveis no mercado, conforme o período de carência para consumo do leite.



Fonte: O autor (2015)

Foram encontrados oito produtos, de 146, com mistura de bases, onde pelo menos uma delas era uma LM (Tabela 5). Verificou-se, ainda, que a principal forma de aplicação dos endectocidas é subcutânea (Tabela 6).

Tabela 5 - Produtos comerciais cujas composições químicas incluem mais de uma base com efeito antiparasitário.

Nome empresa	Princípio ativo A	Concentração PA A	Princípio ativo B	Concentração PA B
BRASILFARMAVET	Ivermectina	4.80%	Doramectina	1.00%
BRASILFARMAVET	Ivermectina	3.70%	Doramectina	1.30%
CLARION	Ivermectina	3.15%	Fluazuron	8.00%
EUROFARMA	Abamectina	1.00%	Levamisol	20.00%
INTERCHANGE	Ivermectina	1.50%	Albendazol	38.50%
INTERVET	Ivermectina	2.25%	Abamectina	1.25%
MICROSULES	Ivermectina	1.00%	Clorsulon	10.00%
OUROFINO	Abamectina	0.50%	Fluazuron	3.00%

Tabela 6 - Categorização de antiparasitários endectocidas conforme a indicação de via de uso.

Forma/Via de Uso	Número de produtos
Oral misturado ao sal	1
Subcutânea	107
Subcutânea ou intramuscular	12
Transcutânea	27

Fonte: O autor (2015).

A disponibilidade de produtos conforme a indicação terapêutica varia entre as LM quando se trata de controle de ectoparasitas (Tabela 7), havendo menor disponibilidade de produtos para o controle da mosca-do-chifre.

Tabela 7. Disponibilidade de produtos comerciais à base de lactonas macrocíclicas, de acordo com a indicação terapêutica para o controle de ectoparasitos.

Base LM	Carrapato		Piolho		Sarna		Berne		Bicheira		Mosca do chifre	
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
Ivermectina ≤ 1%	49	88	45	80	46	82	53	95	33	59	12	21
Abamectina ≤ 1%	48	96	42	84	44	88	47	94	36	72	16	32
Doramectina ≤ 1%	6	100	6	100	6	100	6	100	6	100	1	17
Eprinomectina ≤ 1%	1	25	4	100	4	100	2	50	0	0	4	100
Moxidectina ≤ 1%	2	100	2	100	2	100	0	0	0	0	0	0
Ivermectina > 1%	18	86	8	38	10	48	19	90	7	33	3	14
Abamectina > 1%	4	100	4	100	4	100	4	100	4	100	2	50
Doramectina > 1%	1	100	1	100	1	100	1	100	1	100	1	100
Eprinomectina > 1%	NI	-	NI	-	NI	-	NI	-	NI	-	NI	-
Moxidectina > 1%	1	100	1	100	1	100	0	0	0	0	0	0

Fonte: O autor (2015).

NI = Não informado / Todos os produtos tinham indicação para o controle de helmintos.

#### 4.2. Pesquisa de informações sobre o uso de Lactonas Macrocíclicas em propriedades rurais da Região da Campanha

Os resultados da aplicação do questionário foram divididos em duas partes, sendo a primeira parte sobre a caracterização das propriedades e a segunda parte referente ao manejo sanitário.

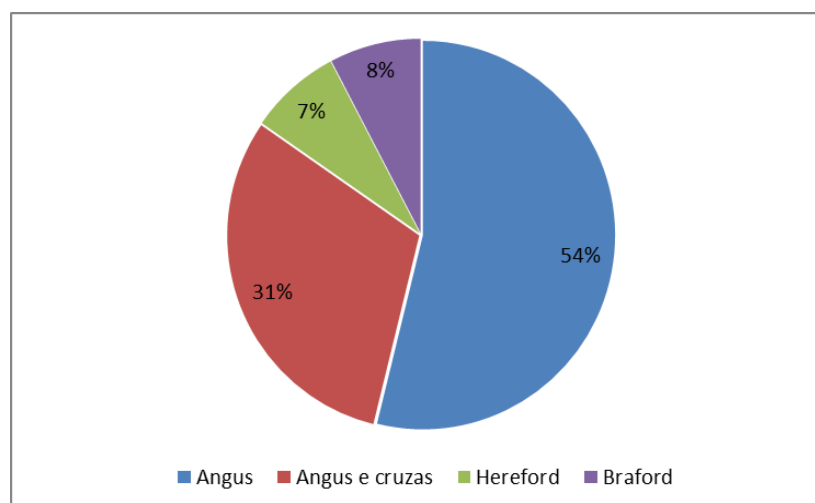


#### 4.2.1. Características das Propriedades

As propriedades que participaram da pesquisa possuíam tamanho médio de  $1953 \pm 415$  hectares ( $\pm EP$  - Amplitude: 81 a 5.575,68 ha), todas tendo a bovinocultura de corte como principal atividade pecuária. O número médio de bovinos na época da entrevista era de 1458 cabeças, com a amplitude mínima de 87 e a máxima 3277 cabeças. Noventa e dois por cento das propriedades trabalhavam com integração lavoura-pecuária e 47% conduziam como segunda atividade pecuária a ovinocultura de corte. Na atividade de bovinocultura de corte, 54% das propriedades trabalhavam com recria e terminação e as demais com ciclo completo. Em relação a fonte de renda dos proprietários, 62% não sobrevivem da renda da pecuária, contra 31% que sobrevivem da atividade.

As raças européias puras Angus e Hereford se destacam, sendo prevalentes em 61% das propriedades entrevistadas (Figura 5). A maior preferência dos produtores por estas raças é vinculada a melhor adaptação destas ao clima da região Sul e ao maior valor econômico pela qualidade da carne.

Figura 5 - Raças de maior prevalência nas propriedades entrevistadas.



Fonte: O autor (2015).

O nível de instrução dos administradores foi outro ponto de destaque, com 92% tendo grau superior, entre veterinários, agrônomos, zootecnistas e administradores. Em 46% das propriedades, a principal assistência técnica era proveniente de empresa fornecedora de insumos, dos quais 38% eram direcionados

para a área de saúde animal. Em outras 31% das propriedades a assistência técnica principal era constituída por consultoria privada na área de agronomia.

#### 4.2.2. Manejo Sanitário

Determinante no setor produtivo da propriedade, o manejo sanitário foi avaliado conforme o grau de conhecimento dos administradores da propriedade. A Tabela 8 resume os principais pontos abordados nas entrevistas.

Tabela 8. Características do manejo sanitário empregado em propriedades da Região da Campanha e grau de conhecimento dos administradores em temas correlatos.

Variáveis abordadas		%
Principal parasita alvo de tratamento nos últimos 6 meses	Verminose	61,5
	Carrapato	23,1
	Mosca-do-chifre	7,7
Relevância do parasitismo pelo carrapato (0 não existe e 5 muito importante)	0	30,8
	1	7,7
	2	30,8
	3	7,7
	4	7,7
	5	15,4
Relevância do parasitismo por helmintoses (0 não existe e 5 muito importante)	0	30,8
	1	23,1
	2	23,1
	3	7,7
	4	7,7
	5	7,7
Perda de animais por TPB nos últimos 12 meses 4,4 óbitos/ propriedade (Amplitude: 0-18)	Sim	50
	Não	50
Conhecimento do período de carência dos produtos que usa? (Foi escolhido um produto que o administrador havia citado na entrevista para que ele indicasse o período de carência para abate)	Sim	69,2
	Não	30,8
Conhecimento sobre a Instrução Normativa Nº 48 do MAPA (A normativa foi explicada, o entrevistado foi indagado se a conhecia e foram apresentados 5 nomes de princípios ativos (PA) para que o entrevistado dissesse se elas se incluíam ou não na IN)	Sim e reconhece PAs	30,8
	Sim, mas não reconhece PAs	15,4
	Não	53,8
Conhecimento sobre a Instrução Normativa Nº 48 do MAPA (A normativa foi explicada novamente e foram apresentados 5 nomes comerciais de produtos para o entrevistado dizer se eles se incluíam ou não na IN)	Sim (acertou todos)	7,7
	Não (Errou algum ou não soube responder)	92,3

Fonte: O autor, (2015).

Além da relevância (Tabela 8), indagou-se aos entrevistados como eles classificariam o problema carrapato, verminose, mosca-do-chifre, entre outras parasitoses para os bovinos de corte da propriedade. A importância atribuída às diferentes parasitoses variou conforme a propriedade e visão do administrador (Tabela 9), sobressaindo a menor importância atribuída à verminose e mosca-do-chifre.

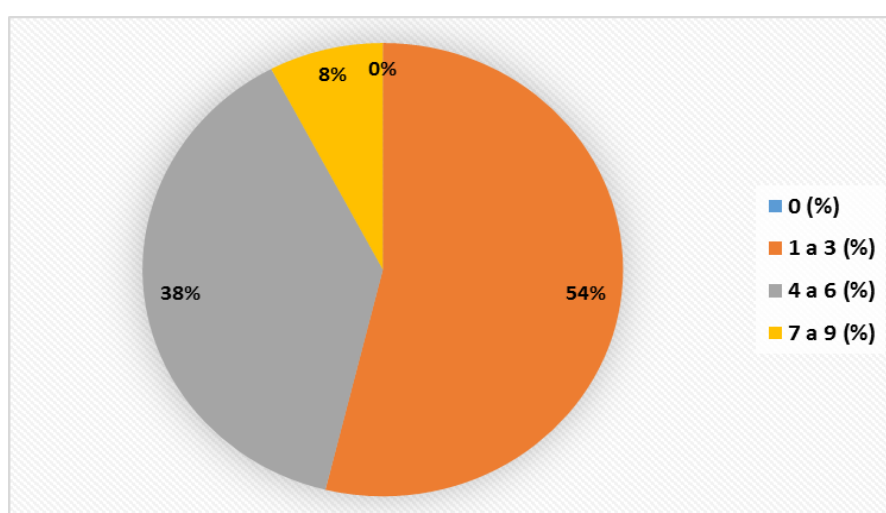
Tabela 9 - Classificação de parasitas, na visão dos administradores, conforme o grau de problema que representam à propriedade (0 a 5 => sendo 0 não existe, e 5 muito importante).

Parasitose	CLASSIFICAÇÃO (%)			
	0	1	2	3
Verminose	69	8	15	8
Carrapato	38	23	8	31
Mosca do chifre	31	23	23	8
Mosca do estábulo	100	0	0	0
Mosquito	100	0	0	0

Fonte: O autor (2015).

Todas as propriedades entrevistadas haviam feito uso de antiparasitários injetáveis nos últimos 12 meses. A frequência de uso está representada na Figura 6.

Figura 6 - Frequência anual de uso de produtos injetáveis

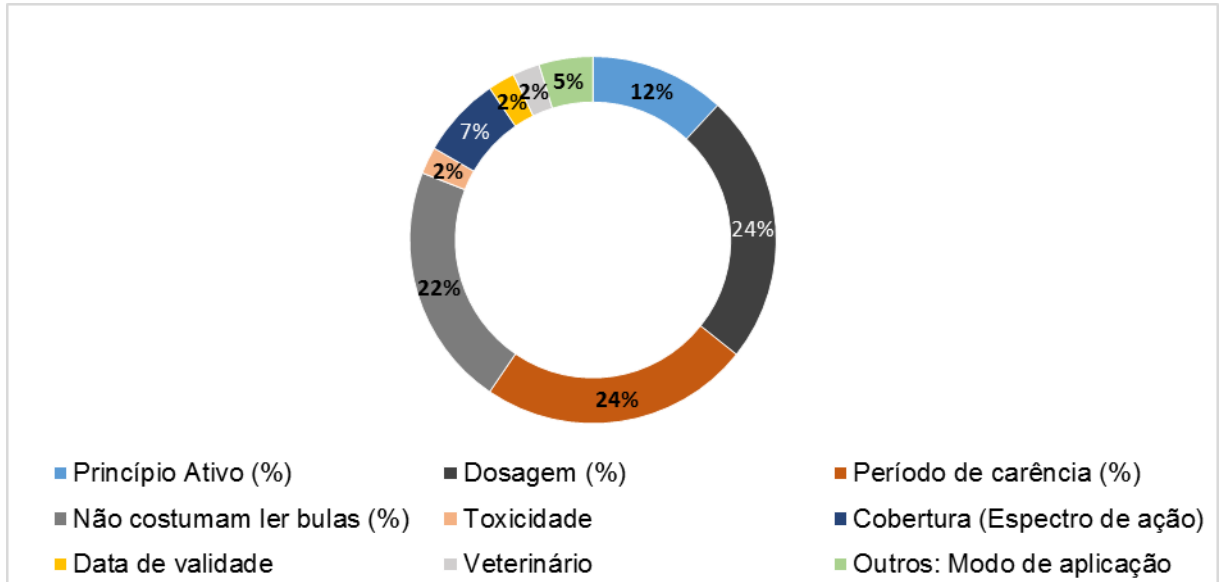


Fonte: O Autor (2015).

Em respeito à observação de informações descritas nas bulas dos medicamentos averiguou-se que 69% dos entrevistados leem as bulas e 31% não

leem. A Figura 7 ilustra os tipos de informações acessadas em bulas pelos entrevistados.

Figura 7. Tipos de informações acessadas pelos entrevistados nas bulas

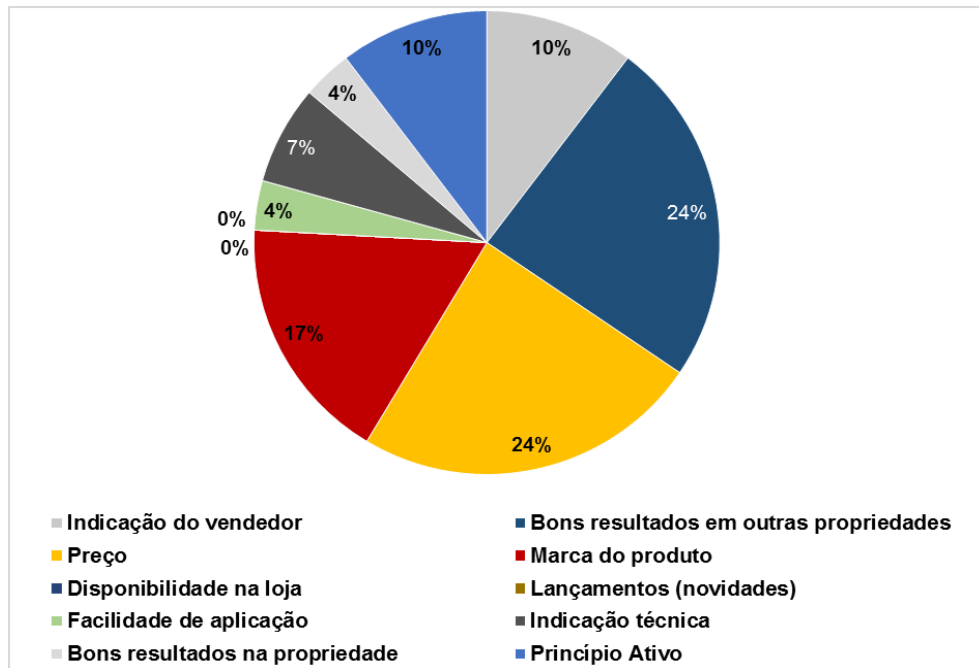


Fonte: O Autor, (2015).

Conforme pesquisa realizada pela Revista Saúde Pública (2011), em que também avaliou relatos de entrevistados sobre quais informações eram observadas ao lerem bulas de medicamentos. Dos entrevistados, 92% relataram ler as bulas e entender o que está escrito e somente 8% casualmente leem, por observarem somente as informações de “como utilizar”. Também relatam que devido a linguagem complexa deixam de ler. Essa pesquisa corrobora para as análises feitas das informações selecionadas pelos entrevistados destacando a importância do conhecimento por parte dos técnicos e produtores.

Os fatores considerados na escolha de antiparasitários pelos entrevistados são ilustrados na Figura 8.

Figura 8. Fatores de escolha de antiparasitários pelos entrevistados.



Fonte: O Autor (2015).

Também foi apurado se os entrevistados mantinham algum tipo de registro como de anotações em cadernos, agendas, computador, diário da propriedade. Averiguou-se que nenhuma propriedade usava o computador, 8% não utilizava nenhum tipo de anotação e 92% fazem anotações em cadernetas.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos cinco anos o assunto da Proibição de medicamentos com princípio ativo a base de LM vem gerando grande discussão. Desde a proibição das avermectinas com a IN Nº13, a indústria, associações e produtores pressionaram o governo para que a normativa fosse revogada. A série de acontecimentos que culminou com a publicação da IN Nº13 indica que o principal motivo desta medida tenha sido o risco de novos embargos sanitários devido à presença de resíduos destas moléculas na carne exportada pelo Brasil, embora o MAPA tenha justificado a necessidade de mais estudos para esclarecimentos quanto aos períodos de carência. O contexto em que ocorre este acontecimento, de escassez de bases químicas ainda eficazes para o controle parasitário, e a relevância das LM entre os químicos ainda disponíveis, expande o impacto da medida adotada. A retirada destes medicamentos do mercado representou, além do impacto econômico negativo para as indústrias, uma redução abrupta de opções de controle para o produtor. Nos últimos 15 anos, as indústrias químicas reduziram os investimentos para a descoberta de novas bases e aumentaram o foco no lançamento de produtos onde há a mistura de bases já existentes. Por outro lado, como ficou evidenciado nas entrevistas, o conhecimento de técnicos e produtores sobre esta realidade, períodos de carência, princípios ativos e importância real do planejamento do controle sanitário ainda é muito falho, mesmo em grupos de produtores com alta escolaridade. Há a necessidade de mudança de atitude por parte de produtores e governo, sobretudo em relação ao investimento em orientação técnica contínua, medidas que estimulem o uso correto e planejado dos antiparasitários e conscientização do impacto destes no ambiente e na saúde pública. Fica evidente, ainda, que a real observância das instruções normativas pelo setor produtivo se torna incompleta sem a implementação de medidas educacionais que mudem de fato a visão e responsabilidade dos diversos atores envolvidos neste processo.

## REFERÊNCIAS

- ALVES-BRANCO, F.P.S.; PINHEIRO, A.C.; SAPPER, M.F.M.; MERCIER, P.; WHITE, C.R. Eficácia comparativa de quatro endectocidas sobre infestações naturais por *Boophilus microplus* em bovinos. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, v.111, n.19, p.41-44, 1999.
- AYRES, M. C. C.; ALMEIDA, M. A. O. Agentes Anti nematódeos. In: SPINOSA, H.S., GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.475 - 489.
- ABIEC, Riscos que envolvem de utilização de avermectinas no rebanho brasileiro. 8 de nov. 2011 Brasília/DF. Disponível em: < <http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/capadr/audiencias-publicas/audiencias-2011/audiencia-publica-8-de-novembro-camardelli-da-abiec>>. Acesso em 02 Jun, 2015.
- BALDANI, L. A.; SOUSA, R.V., MIGUEL, A.G., **Farmacologia dos Principais Antiparasitários de uso na Medicina Veterinária**. Ministério da Educação e do Desporto. Universidade Federal de Lavras Departamento de Medicina Veterinária. Lavras, 1999.
- BAYNES, R. E. et al. Estimating provisional acceptable residues for extralabel drug use in livestock. **Regul Toxicol Pharmacol**, v. 29, n. 3, p. 287-99, Jun 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388614> >. Acesso em: 14 jun, 2015.
- BARBOSA, W.S. **A Influência de ecto e endoparasitas na produção bovina**. Brasília, jan. 2009.
- BEEFPOINT, **Veto a vermífugo opõe veterinárias e frigoríficos**. 2014. Disponível em: <<http://www.beefpoint.com.br/cadeia-produtiva/giro-do-boi/veto-a-vermifugo-opoe-veterinarias-e-frigorificos/>> acesso em 19 jun, 2015.

BURG, R.W.; MILLER, B.M.; BAKER, E.E.; BIRNBAUM, J.; CURRIE, S.A, HARTMAN, R.; KONG, Y.L. MONAGHAN, R.L.; OLSON, G.; PUTTER, I.; TUNAC, J.B.; WALLICK, H.; STAPLEY, E.O.; OIWA, R.; OMURA, S. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.15, p. 361-367, 1979..

CAMPBELL, W.C.; FISHER, M.H.; STAPLEY, E.O.; ALBERS-SCHONBERG, G.; JACOBS, T.A. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science*, v. 221, p.823-828, 1983.

CANAVACI, FLÁVIO HENRIQUE TEIXEIRA, Atividade endectocida e desenvolvimento ponderal comparativos entre bovinos medicados com duas formulações de ivermectina (4% e 3,15%). Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Campus de Jaboticabal, para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (Patologia Animal). Universidade Estadual Paulista Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias. Campus de Jaboticabal. São Paulo, 2006.

CANEVER, RICARDO JOSÉ, **Diagnóstico da resistência anti-helmíntica em ciátostomíneos de equinos por meio de testes in vivo e in vitro.** Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, em Ciências Veterinárias, Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Área de Concentração: Medicina Veterinária Preventiva. Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Curitiba, 2012.

CASAGRANDE, D., et al. Comparação entre dois endectocidas injetáveis para bovinos, avaliando-se a eficácia anti-helmíntica, o controle de bernes e carrapatos, o ganho de peso e o custo benefício. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária.** Garça/SP, Ano IX, Número 16. Janeiro de 2011 – Periódicos Semestral.

COOPER, K. M.; WHELAN, M.; KENNEDY, D. G.; TRIGUEROS, G.; CANNAVAN, A.; BOON, P. E.; WAPPEROM, D.; DANAHER, M. Anthelmintic drug residues



in beef: UPLC-MS/MS method validation, European retail beef survey, and associated exposure and risk assessments. **Food Additives and Contaminants**, V. 29, n. 5, p. 746–760, 2012.

SINDAN. **Compêndio Veterinário**. Disponível em: < <http://www.cpv.com.br/cpv/>> acesso em 19 jun, 2015.

CONTINI, E. et al. Exportações Motor do agronegócio brasileiro. **Revista de Política Agrícola**, v. 21, n. 2, p. 88-102, 2012.

CHABALA, J.C.; MROZIK, H.; TOLMAN, R.L.; ESKOLA, P; LUSI, A.; PETERSON, L.H.; WOODS, M.F.; FISHER, M.H. Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 23, p.1134-1136, 1980.

CHIU, S.H.L. et al. Absorption, tissue distribution and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep and rat. **Journal of Agriculture Food and Chemistry**, v.38, p. 2072-2078, 1990.

DINIZ, SORAIA DE ARAÚJO. **Avaliação de Risco à Presença de Resíduos de Avermectinas na Carne Bovina sob Inspeção Federal associada às práticas de produção pecuária no Brasil entre 2002-2013**. Tese apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciência Animal. Belo Horizonte, Escola de Veterinária-UFMG, 2015.

DRUDGE, J.H., Lyons, E.T. and Tolliver, S.C.: Parasite control in horses: a summary of contemporary drugs. **Vet. Med. Small Anim. Clin.** 76: 1479- 1489, Oct. 1981.

EUROPEAN COMMISSION. The Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) **Annual Report** 2010. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/docs/rasff\\_annual\\_report\\_2010\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/docs/rasff_annual_report_2010_en.pdf)> acesso em 14 jun, 2015.

- FILHO, A. L. Produção de Carne Bovina no Brasil Qualidade, Quantidade ou Ambas? Simpósio sobre Desafios e Novas Tecnologias na Bovinocultura de Corte-II SIMBOI. **Anais**.Brasília-DF: 10 p. 2006.
- GAZZONI, D., L., 2050, **Desafios e Oportunidades para o Agronegócio**. Ano 7. Edição 60. 2010.
- GONZALES, JOÃO CARLOS, **O Controle do Carrapato do Boi**, 3 ed, UPF, Passo Fundo, 129p, 2003.
- GULIAS-GOMES, C. C. et al., Diagnóstico do manejo do carrapato *Rhipicephalus Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) no sistema de produção de pecuária familiar do Alto Camaquã. **Boletim de pesquisa e desenvolvimento/Embrapa Pecuária Sul**, **34**, 2009.
- GRAF, J. F.; GOGOLEWSKI, R.; LEACH-BING, N.; SABATINI, G. A.; MOLENTO, B. M.; BORDIN, E. L.; ARANTES, G. J. Tick control: an industry point of view. **Parasitology**, v. 129, p. 427–442, 2004. Supplement S.
- GEARY, T.G.; SIMS, S.M.; THOMAS, E.M.; VANOVER, L.; DAVIS, J.P.; WINTERROWD, C.A.; KLEIN, R.D.; HO, N.F.H.; THOMPSON, D.P. *Haemonchus contortus*: ivermectin-induced paralysis of the pharynx. **Experimental Parasitology**, v.77, p.88-96, 1993
- HSU, W. H. Agentes antiparasitários. In: AHRENS, F. A. **Farmacologia veterinária**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p.282-303.
- JACKSON, H. Ivermectin as a systemic insecticide. **Parasitology Today**, v. 5, p.146-155, 1989.
- LO, P.; FINK, D.; WILLIAMS, J.; BLODINGER, J.P. Pharmacokinetics studies of ivermectin: effect of formulation. **Veterinary Research Communications**, v. 9, p. 251-268, 1985.

MARTINS, G. Principais ectoparasitas causam perdas. **Revista Panorama Rural**, Dezembro 2010, p.38.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Disponível em: < <http://www.agricultura.gov.br/comunicacao/noticias/2015/05/exportacoes-do-agronegocio-brasileiro-somaram-uss-7-bi-em-abril-de-2015>> acesso em 23 jun, 2015a.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/comunicacao/noticias/2015/04/mapa-divulga-resultados-do-plano-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>> acesso em 28 mai. 2015b.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/animal/importacao/normas>> acesso em 14 jun, 2015c.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Intercâmbio comercial do agronegócio: principais mercados de destino**: 456 p. 2012.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Instrução Normativa. 42. D.O.U. 1999..

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Instrução Normativa. 48, 2011.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA. PORTARIA Nº 48, DE 12 DE MAIO DE 1997.

PRATA, C. B., **Aspectos do Autocontrole de Resíduos de Avermectinas no Abate de Bovinos**. Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Medicina Veterinária, área de Medicina Veterinária Preventiva. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias. Jaboticabal, 2014.

PRICHARD, R, K., MÉNEZ, C., LESPINE, A., Moxidectin and the avermectins: Consanguinity but not identity. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, p.134-153, 2012.

REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA DE SANTA CATARINA. – v. 4, n. 1 (jul./dez. 2011-). Florianópolis: Escola de Saúde Pública de Santa Catarina, 2008.

RIBEIRO, R.C.S., SILVA, T.R.M, FREITAS FILHO, J.R. Medicamentos mais Vendidos em Farmácias Veterinárias Sem Prescrição Médica Vs Análise da Bula. 2009.Universidade Federal Rural de Pernambuco, Garanhuns, 2009. Disponível em: < <http://www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/resumos/r0580-1.pdf>> acesso em 13 jul, 2015.

RODRIGUES, D. C., Avaliação da toxicidade de avermectinas em bovinos com idade inferior a trinta dias. Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (Patologia Animal). Universidade Estadual Paulista Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias Campus de Jaboticabal. São Paulo. 2007.

SILVA, S. Z. D.; TRICHES, D.; MALAFAIA, G. Análise das barreiras não tarifárias à exportação na cadeia da carne bovina brasileira. **Revista de política agrícola**. v. 2, n. 1413-4969, p. 23-39, 2011.

SHOOP, W.L.; SOLL, M. Chemistry, pharmacology and safety of the macrocyclic lactones. In: VERCRUYSSSE-J; REW-RS (ed.), *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy*. **CAB International**, Wallingford, UK, p. 1-29, 2002.

United States Department of Agriculture. **FSIS National Residue Program for Cattle**. 2010. Disponível em: <<http://www.usda.gov/oig/webdocs/24601-08-KC.pdf>>> acesso em 14 jun, 2015.