

Capítulo 20

Resíduos de anti-helmínticos no leite de caprinos

Ana Carolina de Souza Chagas

INTRODUÇÃO

A pesquisa sobre resíduos de anti-helmínticos na carne e no leite de pequenos ruminantes ainda é muito escassa. A preocupação é bem maior com relação ao leite de vaca que é amplamente consumido nas diversas regiões do Brasil. Essa preocupação também reflete os prejuízos que o excesso de resíduos de drogas no leite pode causar na produção de derivados, como iogurtes e queijos. Muitas vezes, os levantamentos realizados são motivados mais pela preocupação econômica do que pela questão da segurança do alimento em si.

Cada vez mais o consumo de carne, leite e derivados de caprinos e ovinos, tem aumentado, especialmente no Centro-Oeste e no Sudeste, regiões onde a ovinocultura e a caprinocultura eram consideradas incipientes, e hoje encontram-se em plena expansão (NOGUEIRA; MELLO, 2005; SOUZA, 2005). Esse crescimento é impulsionado pela maior apreciação dos produtos de pequenos ruminantes e pela importância do leite de cabra na alimentação de crianças com intolerância às proteínas do leite de vaca. Fórmulas destinadas a crianças que consomem leite de vaca em pó sem lactose são extremamente caras e a população encontra no leite de cabra uma alternativa mais econômica.

As principais raças utilizadas no Brasil para a produção de leite são Saanen, Anglo-Nubiana, Toggenburg, Alpina e, ainda, animais sem raça definida. O País produziu em 2006 cerca de 135 mil toneladas de leite de cabra (FAO, 2008). A produção tem crescido nos últimos anos em razão da intensa divulgação dos benefícios nutracêuticos do leite (GOMES et al., 2004) e do alto consumo por neonatos, idosos e convalescentes. O leite de cabra é comercializado no Sudeste nas formas de leite pasteurizado e pasteurizado congelado, leite em pó e em embalagens tipo longa vida UHT, iogurtes, queijos, achocolatados, sorvetes e cosméticos (CORDEIRO, 2003, 2005). Nos estados do Nordeste, os programas institucionais do governo tornaram o produto muito consumido na forma de leite pasteurizado, promovendo a suplementação alimentar de crianças na merenda escolar, de mães em fase de amamentação e de idosos, com o objetivo de reduzir a subnutrição e melhorar a qualidade de vida da população atendida. O Estado da Paraíba é o principal produtor de leite de cabra, onde estão sendo produzidos cerca de 18 mil L/dia, enquanto o Rio Grande do Norte, o Rio de Janeiro e São Paulo têm produção inferior a 10 mil L/dia (IVO, 2007). Os principais produtores do leite de cabra para esses programas são oriundos da agricultura familiar de regiões semiáridas. O exemplo de sucesso do programa nesses estados tem estimulado a criação de novas áreas de produção. Recentemente o Estado do Ceará criou o programa “Leite é Saúde”, que se propõe a comprar até 54 mil litros de leite de cabra por dia, exclusivamente de pequenas propriedades que usam a mão de obra familiar, buscando estimular a produção no estado (SEAGRI, 2008).

Os nematoides gastrintestinais, em especial *Haemonchus contortus*, são considerados um grande

problema na ovinocultura e caprinocultura, já que são causadores de prejuízo, por causa da queda na produção de leite e no ganho de peso da carcaça, dos gastos com medicamentos e da morte dos animais jovens e debilitados. A forte resistência que os endoparasitas de caprinos e ovinos têm desenvolvido contra a maioria das drogas comercializadas no Brasil (AHID et al., 2007; AMARANTE et al., 2004; AROSEMENA et al., 1999; MATTOS et al., 2004) faz com que muitos criadores e veterinários selecionem o antiparasitário a ser utilizado na propriedade, sem um critério técnico substanciado. A ausência de eficácia das drogas pode levar à utilização de dosagens acima das recomendadas pelo fabricante, e o criador termina por não respeitar as normas básicas de segurança do alimento. O tratamento antiparasitário dos animais produtores de leite deve receber atenção especial, principalmente em criações extensivas, onde o problema da nematodose gastrointestinal é ainda mais intenso e, conseqüentemente, a resistência da população parasitária estabelece-se mais rapidamente no rebanho.

As criações extensivas relacionadas à subsistência predominam no Nordeste Brasileiro. Pinheiro et al. (2000), em levantamento realizado no Estado do Ceará, detectaram que 77,9% das propriedades adotavam o regime de criação extensivo e aproximadamente 25% das 127 propriedades utilizavam ivermectina rotineiramente. Entretanto, segundo Silva et al. (2003), recentemente as criações têm se tornado intensivas em regiões próximas aos centros urbanos. Melo et al. (2003) realizaram levantamento da situação de resistência em caprinos do Ceará e detectaram que 37,5% das fazendas visitadas apresentavam nematoides resistentes à ivermectina. Os autores comentam que o uso indiscriminado dessa droga, associado às pequenas populações em refúgio, uma característica geral do clima semiárido, pode ter proporcionado o rápido desenvolvimento da resistência ao fármaco. Já na região Sudeste, a maioria das criações de cabra de leite segue o sistema intensivo ou semi-intensivo (BORGES, 2003). Mesquita e Hees (1992) detectaram eficácia de 100% da ivermectina em caprinos do Rio de Janeiro parasitados por *Haemonchus* spp. e *Cooperia* spp. Segundo Mattos et al. (2004), as variações encontradas com relação à eficácia dessa droga nas diferentes regiões do País podem ser explicadas pela diferença na frequência de uso do princípio ativo.

Alguns estudos sobre a qualidade do leite de vaca, focando a presença de resíduos de parasiticidas, foram realizados no Brasil (ANVISA 2005, 2006; LOBATO, 2001; NERO et al., 2004). Entretanto, o que se observa é a quase total inexistência de trabalhos a respeito do leite de cabra com esse objetivo.

OS RESÍDUOS

O mercado consumidor de produtos de origem animal, nacional e internacional, cresce a cada ano, e a obrigação de constância na oferta dos produtos acaba levando os criadores ao uso dos mais variados medicamentos veterinários (Tabela 1), com expectativa de manter a saúde dos animais (Tabela 2) e de elevar a produtividade dos rebanhos. Pode-se observar na Tabela 1, que 33,9% do faturamento do mercado veterinário brasileiro dá-se com produtos utilizados no controle parasitário.

Tabela 1. Faturamento do mercado veterinário brasileiro por classes terapêuticas em 2006.

Classe terapêutica	R\$	%
Antimicrobianos	487.173.174,00	21,2
Biológicos	689.921.276,00	30,0
Desinfetantes	51.902.918,00	2,2
Ectoparasiticidas	286.757.534,00	12,5
Endectocidas	306.153.383,00	13,3
Endoparasiticidas/vermífugos	187.277.488,00	8,1
Outras categorias	83.765.194,00	3,6
Terapêuticos	133.857.294,00	5,8

Tônicos/fortificantes	75.495.015,00	3,3
Total	2.302.303.276,00	100

Fonte: Sindan (2008).

Tabela 2. Faturamento do mercado veterinário brasileiro por espécie animal em 2006.

Espécie	R\$	%
Bovinos	1.304.332.383,00	56,7
Aves	354.569.348,00	15,4
Animais domésticos	259.783.093,00	11,3
Suínos	249.892.922,00	10,8
Ovinos e caprinos	69.069.098,00	3,0
Equinos	64.656.432,00	2,8
Total	2.302.303.276,00	100

Fonte: Sindan (2008).

Diante do uso intenso de antiparasitários, foi instituído, no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa), o Programa Nacional de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos Expostos ao Consumo (Pamvet). Esse programa foi lançado em 2002, nos estados do Sul e do Sudeste, tendo como parceiros as Agências de Vigilância Sanitária (Anvisa), os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacens), o Instituto Nacional de Controle e Qualidade em Saúde (INCQS) e a Fundação de Ciência e Tecnologia (Cientec/RS). Os levantamentos realizados com amostras de leite de vaca já estão disponíveis, entretanto o leite de cabra ainda não está incluído no programa. A escolha das drogas a serem investigadas segue os critérios descritos pela Anvisa (2005): a) o medicamento pode deixar resíduos no alimento ou no produto final; b) a presença do resíduo oferece risco potencial à saúde humana; c) o grau de utilização em medicina veterinária e o potencial de exposição ao consumidor; d) a disponibilidade de metodologia analítica reconhecida internacionalmente.

Com base na análise desses critérios, a maioria das pesquisas concentra-se em levantamentos de resíduos de avermectinas nos alimentos (ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina e selamectina) – em virtude do risco para a saúde humana –, em especial no leite. Segundo Ruyck et al. (2000), os demais antiparasitários, tais como levamisole, febendazole, thiabendazole, albendazole e oxibendazole, são normalmente considerados de baixa toxicidade para os mamíferos. Entretanto, espera-se sempre que os criadores respeitem as recomendações do fabricante com relação a doses, intervalos de aplicação e tempo de carência, para que os limites máximos de resíduos permitidos (LMR) não sejam extrapolados.

Observa-se que, nos estudos relacionados aos resíduos das avermectinas em produtos de origem animal, o leite tem maior importância em relação à carne, uma vez que as avermectinas são lipofílicas e a gordura presente no leite facilita a ligação com a droga. Dessa forma, independentemente da rota de administração, seus componentes são distribuídos extensivamente pelo corpo do animal e concentram-se particularmente nos tecidos adiposos, destacando-se também no leite, em razão da maior quantidade de gordura de sua constituição (FLAJS et al., 2005). A moxidectina é ainda mais lipofílica que a ivermectina, característica responsável pela sua maior persistência no animal (IMPERIALE et al., 2004).

Os resíduos de drogas de uso veterinário que excedem os LMRs, especialmente dos antibióticos, podem influenciar os processos tecnológicos de leites fermentados, queijos e iogurtes (YAMAKI et al., 2004). No Brasil, Lobato (2001) verificou que 17,8% das amostras de leite de vaca, oriundas de Campinas, e região metropolitana do Rio de Janeiro, possuíam resíduos de ivermectina acima de 2 partes por bilhão. Foi observada maior frequência nas amostras de leite C (34,2%), seguido do leite UHT (16,7%) e semelhante nos tipos A e B (5%). Nesse mesmo trabalho, o autor detectou que a

ivermectina possuiu estabilidade de $83,3\% \pm 6,4\%$ após pasteurização lenta; de $70,9 \pm 15,3\%$ no aquecimento; e de $63,7 \pm 14,3\%$ na fervura. No iogurte e no soro de queijo, os teores residuais comparados ao nível original do leite foram de $77,6\% \pm 17,9\%$ e de $26,6 \pm 5,6\%$, respectivamente, demonstrando a elevada estabilidade da droga submetida aos processos tecnológicos da indústria de laticínios. Essa característica pode acarretar riscos de intoxicação para o consumidor, em especial crianças e idosos.

Nero et al. (2004) realizaram levantamento de resíduos de organofosforados e de carbamatos no leite de vaca produzido nos estados de Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo, e detectaram resíduos em 74,4% das amostras. Os resultados do Pamvet são alarmantes com relação aos resíduos de avermectinas no leite de vaca tipo UHT e leite em pó. Levantamentos realizados em 312 amostras, em 2003, nos estados de Minas Gerais, Espírito Santo, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo e Goiás, indicaram presença de resíduos em 48% (150 amostras), sendo 39% para a ivermectina e 9% para a abamectina e a doramectina (ANVISA, 2005). Das 301 amostras analisadas entre os anos de 2004 e 2005, nos mesmos estados, detectou-se que 11% tinham resíduos de abamectina, porém somente em 3% os resíduos estavam acima do limite de quantificação do método (menor concentração do analito que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis) que é de $1,0 \mu\text{g}/\text{kg}$. Além disso, detectaram-se, em 0,7% das amostras, resíduos de doramectina, que estavam abaixo do limite de quantificação do método. Para a ivermectina, foram encontrados resíduos em 56% das amostras, sendo 55% acima do limite de quantificação do método, e não havia amostras acima do LMR ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$). Tais resultados indicam problemas relacionados às boas práticas, principalmente com relação à ivermectina, visto que o uso desse medicamento não é indicado para animais em lactação (ANVISA, 2006). Como no leite UHT e no leite em pó os medicamentos já estão muito diluídos, em algum ponto da cadeia produtiva os níveis dos resíduos poderiam estar altos e em concentrações consideradas de risco para a saúde humana (ANVISA, 2006).

Por causa da menor eliminação de resíduos no leite (0,1% do total administrado), em relação à ivermectina e à moxidectina (5%) (ALVINERIE et al., 1999a), a eprinomectina era a única lactona macrocíclica com período de carência zero, quando utilizada na dose recomendada ($500 \mu\text{g}/\text{kg}$). Ela é uma avermectina quimicamente modificada, composta de duas substâncias análogas conhecidas como 4''-epiacetylaminio-4''-deoxyavermectin ($B_{1a} > 90\%$ e $B_{1b} < 10\%$) (JIANG et al., 2007), e foi liberada na forma *pour-on* para uso endectocida em vacas lactantes (RAMBOZZI et al., 2006). Segundo o fabricante, essa droga tem ação nos canais de cloro controlados pelo ácido glutâmico e, secundariamente, nos canais de cloro controlados pelo ácido gama-aminobutírico (GABA_A), provocando aumento no fluxo dos íons nas sinapses nervosas de helmintos. Mesmo não sendo uma droga liberada para cabras lactantes, seu uso tem sido registrado em propriedades de outros países (DUPUY et al., 2001).

Embora alguns trabalhos tenham demonstrado a elevada eficácia da eprinomectina *pour-on* em pequenos ruminantes dos Estados Unidos e da Europa (CRINGOLI et al., 2003, 2004; SHOOP et al., 1996), a mesma ação não foi detectada por Chagas et al. (2007) em cabras Anglo-Nubianas em final de lactação, no controle de nematoides gastrintestinais em Sobral, CE (Tabela 3 e Figura 1). A droga foi testada na dose de 10 mL por animal ou $850 \mu\text{g}/\text{kg}$ – dose superior à recomendada para bovinos – em 12 animais tratados, tendo outros 12 animais como controle.

Tabela 3. Número médio diário de ovos por grama de fezes (OPG) em 12 cabras lactantes da raça Anglo-Nubiana por grupo, durante 29 dias após vermifugação com eprinomectina *pour-on* ($850 \mu\text{g}/\text{kg}$).

Dia	-7	0	1	4	8	11	15	17	22	25	29	Média total ⁽¹⁾
Controle	1.933,3	2.158,3	1.833,3	1.758,3	2.225,0	2.033,3	2.333,3	2.658,3	3.241,7	3.141,7	2.700,0	2.365,1a
Tratado	1.975,0	2.416,7	1.900,0	2.458,3	4.158,3	2.783,3	2.391,7	2.300,0	2.291,7	2.516,7	2.800,0	2.544,7a

⁽¹⁾ Médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem ($P > 0,05$) pelo teste de Tukey.

Fonte: Chagas et al. (2007).

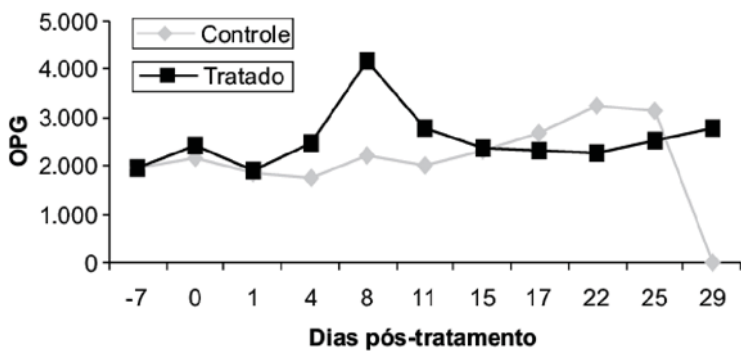


Figura 1. Dinâmica da liberação média diária OPG em cabras da raça Anglo-Nubiana em final de lactação, tratadas com eprinomectina via *pour-on* (850 µg/kg), nos grupos controle e tratado.

Fonte: Chagas et al. (2007).

A observação da completa ineficácia da eprinomectina, associada ao uso comum de avermectinas na região Nordeste do Brasil, sugere que seria necessário aumentar muito a dose a ser administrada em caprinos, devendo-se avaliar a viabilidade econômica do tratamento anti-helmíntico. O uso desse produto seria uma alternativa interessante, caso não existisse o estabelecimento de resistência cruzada (CHAGAS et al., 2007).

Além de resíduos no leite, alguns estudos também foram realizados, com avermectinas, no fígado, musculatura e tecido adiposo bovino. No entanto, o principal objetivo foi o desenvolvimento de metodologias analíticas para detecção de resíduos (DANAHER et al., 2000; ROUDAUT, 1998; SOUZA et al., 2003). É importante levar em consideração que a metodologia utilizada para detecção de resíduos dessas drogas no leite é a cromatografia líquida de alta eficiência com detector de fluorescência (HPLC-FLD). Atualmente, o laboratório da Fundação Ezequiel Dias (Funed) é o único que possui esse método de quantificação validado e implantado para levantamentos do Mapa. A inexistência de metodologias mais práticas e menos onerosas, como no caso dos kits para detecção da presença de antibióticos, dificulta a obtenção de uma visão mais ampla da real situação do leite consumido, e os órgãos de fiscalização não possuem ferramentas práticas para o devido controle de qualidade do produto em relação aos antiparasitários. Os laboratórios internacionais que realizam levantamentos de resíduos de drogas deparam-se com um número de amostras elevado e com uma grande variedade de resíduos para ser rastreada em curto período de tempo. Essa situação confirma a necessidade de desenvolvimento de métodos rápidos e de baixo custo, capazes de detectar analitos ou classes de analitos de acordo com os níveis exigidos (REIG; TOLDRÁ, 2008).

A LEGISLAÇÃO E A FARMACOCINÉTICA DAS AVERMECTINAS

As avermectinas são lactonas macrocíclicas produzidas a partir do fungo *Streptomyces avermectilis* e possuem elevada atividade antiparasitária em dosagens relativamente baixas, dependendo do parasita-alvo (DANAHER et al., 2006). A descoberta desse grupo revolucionou o tratamento e a prevenção de doenças parasitárias, e seu uso é amplo em virtude de sua ação endectocida (KOLAR et al., 2006). Seu modo de ação inclui o aumento da entrada de cloreto dentro das células nervosas, o que resulta na interrupção dos impulsos nervosos, no bloqueio do canal, causando hiperexcitação nervosa, e na redução da transmissão nervosa. As avermectinas são agonistas potentes para o receptor Gaba_A e também interagem com os canais cloreto e com o portão glutamato no sistema nervoso do parasita, seja ele um artrópode, seja um nematoide. Observa-se inibição da alimentação e da oviposição nos parasitas logo após a exposição à droga, embora a morte possa ocorrer somente após alguns dias (MARTIN, 1997; MARTIN et al., 2002).

No Brasil, a Instrução Normativa Brasileira nº 42, de 20 de dezembro de 1999 (BRASIL, 1999), estabelece o LMR de 10 µg de ivermectina/kg para o leite. Para a abamectina e a doramectina não existe LMR estabelecido. O Comitê Conjunto Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO)/WHO de Peritos em Aditivos Alimentares e Contaminantes de Alimentos, desde a 40ª reunião em 1992 (WHO, 1993), determinou para a ivermectina e a abamectina um valor de ingestão diária aceitável (IDA) de 0 µg/kg a 1 µg/kg (JECFA, 2008).

No caso de fígado bovino, o Comitê Codex para resíduos de drogas veterinárias em alimentos (CL 2004/50-RVDF) determina o limite de 20 µg/kg para os resíduos de abamectina, 100 µg/kg para os de doramectina e ivermectina. No tecido adiposo bovino esse limite é de 10 µg/kg para a

abamectina, 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para a doramectina, e 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para a ivermectina. Com relação à doramectina, ficou estabelecido ainda o limite de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para o músculo e de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para o rim (CODEX ALIMENTARIUS, 2005). O Comitê da FAO/WHO recomenda o LMR para bovinos de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para fígado e 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para gordura, expressos como H_2B_{1a} (JECFA, 2008). Nos países europeus, a regulamentação 675/92 EEC determinou o LMR de 15 $\mu\text{g}/\text{g}$ de H_2B_{1a} no fígado e de 20 $\mu\text{g}/\text{g}$ na gordura.

No Brasil, são raros os trabalhos de persistência ou farmacocinética que visam à investigação do tempo de eliminação dos resíduos de antiparasitários no leite. Para as avermectinas, existem alguns experimentos realizados com leite de pequenos ruminantes por pesquisadores internacionais: Scott et al. (1990), Alvinerie et al. (1993), Li et al. (1993), Cerkvénik et al. (2002) e Flajs et al. (2005). Especificamente sobre a eprinomectina, existem mais trabalhos com bovinos (ALVINERIE et al., 1999a), principalmente a respeito do desenvolvimento de metodologias analíticas (POLLMEIER et al., 2002; TURNIPSEED et al., 2005). Dupuy et al. (2001) determinaram em cabras a influência da dose da eprinomectina no nível plasmático, bem como na sua excreção no leite. Recentemente, Jiang et al. (2007) validaram o *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) com detector de fluorescência, para a determinação da eprinomectina em urina e fezes de bovinos. Estudos desse tipo são essenciais para a segurança do alimento em relação às drogas veterinárias.

Avaliando o grau de biotransformação da ivermectina em microssomas hepáticos bovinos, verificou-se uma faixa de 4,9% a 7,2% de biotransformação em fêmeas e 3,51% a 8,08% em machos. Isso demonstra que o grau de metabolismo hepático da droga é limitado, ocorrendo sua eliminação na forma inalterada de aproximadamente 90% da dose inicial (DUPUY et al., 1999). Os principais metabólitos hepáticos da ivermectina são 24 hidróxi-metil-ivermectina, 3''-O-desmetil- H_2B_{1a} e o componente H_2B_{1b} . Entretanto, o principal resíduo encontrado nas fezes, urina, leite, bile e tecidos é o componente H_2B_{1a} . O componente B_{1b} é encontrado em menor quantidade, pois é metabolizado mais rapidamente (ALVINERIE; GALTIER, 1995; CHIU et al., 1990; WHO, 1991).

Em estudos de depleção da ivermectina em vacas leiteiras, observou-se relevante excreção via glândula mamária, o que salienta a possibilidade da veiculação do resíduo no leite. Após aplicação subcutânea em bovinos, estudos farmacocinéticos confirmaram elevada persistência na excreção de ivermectina pelo leite (ALVINERIE et al., 1987), podendo exceder níveis de 2 ng/mL, após 28 dias (ALVINERIE et al., 1997).

Segundo Carceles et al. (2001), a farmacocinética e a atividade das avermectinas e milbemicinas são particularmente influenciadas pelas características lipofílicas das moléculas ativas, o que direciona o ataque ao parasita-alvo e a sua distribuição nos sítios prediletos dos parasitas dentro do hospedeiro, e, conseqüentemente, afeta sua persistência dentro do animal. Em virtude de seu caráter lipofílico (CERKVENIK et al., 2002; FLAJS et al., 2005; LANUSSE et al., 1997), o uso das avermectinas não é recomendado em animais produtores de leite. Segundo Dupuy et al. (2001), como as lactonas macrocíclicas têm facilidade de deposição em tecido adiposo, ele funciona como reservatório e contribui para uma maior persistência da droga no corpo do animal. Como animais lactantes perdem suas reservas adiposas durante o período de lactação, isso possibilita a liberação mais rápida da droga em relação aos animais não lactantes.

A moxidectina é cem vezes mais lipofílica que a ivermectina; isso resulta em menor troca entre a gordura e o plasma e na eliminação mais lenta do resíduo. Em contraste, como a eprinomectina é uma avermectina polar, ela associa-se bem menos aos lipídios, resultando em uma meia-vida mais curta, porém, em concentração otimizada em comparação com as outras avermectinas (ALVINERIE et al., 1999a; DANAHER et al., 2006).

Cringoli et al. (2004) comentam que, em comparação com os bovinos, é necessário dobrar a dose de eprinomectina em caprinos, para obtenção de resultados semelhantes na eficácia de nematoides gastrintestinais de cabras lactantes. Alvinerie et al. (1999b) realizaram estudo farmacocinético da eprinomectina *pour-on* em caprinos e observaram que a disponibilidade sistêmica da droga nesses animais foi significativamente menor do que em bovinos. Os autores concluíram que a baixa concentração da eprinomectina no plasma de caprinos indica que a dose de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deve ser menos efetiva nessa espécie do que em bovinos. Lespine et al. (2003) demonstraram que, em termos de quantidade de droga presente no animal, a administração subcutânea da eprinomectina em cabras é duas vezes e meia mais eficiente do que a administração *pour-on*. Segundo Alvinerie et al. (1999b), o tempo médio de permanência, que compreende todos os passos da droga dentro do corpo

(absorção, distribuição e eliminação), foi três vezes menor em cabras lactantes (2,67 dias) do que em não lactantes (9,42 dias), em razão de sua eliminação associada ao leite. Estes últimos enfatizam a necessidade de ajustar a posologia do medicamento de espécie para espécie e indicam a duplicação da dose recomendada para bovinos em cabras lactantes, já que estas possuem metabolismo e perfil de eliminação da eprinomectina diferentes do de bovinos e ovinos.

Anastasio et al. (2005) realizaram levantamento dos resíduos, no leite e no queijo, da eprinomectina administrada a cabras na dose de 500 µg/kg e de 1.000 µg/kg. Observaram que os resíduos no leite chegaram, no máximo, a $0,55 \pm 0,18$ µg/kg e $1,70 \pm 0,31$ µg/kg, nas duas doses administradas, respectivamente, e as concentrações diminuíram progressivamente até 15 dias após o tratamento. No queijo, os níveis de eprinomectina detectados foram superiores aos das amostras de leite, entretanto, permaneceram abaixo do LMR de 20 µg/L, permitido para vacas em lactação. Já para a ivermectina, Cerkvenik et al. (2000) chegaram a detectar o nível de $96 H_2B_{1a}$ µg/kg em queijos produzidos com leite de ovelhas que receberam a dose única de 0,2 mg/kg.

Com a eliminação da ivermectina nas fezes em elevadas concentrações, ocorrem alterações na fauna de invertebrados que colonizam naturalmente o bolo fecal e participam de sua degradação (SUAREZ, 2002). Wardhaugh et al. (1993) avaliaram os efeitos dos resíduos da ivermectina no ciclo de vida de vários insetos, em fezes de ovelhas tratadas. Detectaram efeitos negativos e similares aos que ocorrem em fezes de bovinos, embora com duração mais transitória, provavelmente em virtude de diferenças na formulação e na rota de administração. Floate e Fox (1999) verificaram que os resíduos de ivermectina nas fezes de animais tratados não interferiram no ciclo de *Musca domestica*. Como outras espécies são afetadas, concluíram que ocorre um processo trófico diferencial do resíduo, o que pode promover um desequilíbrio nas populações das diferentes espécies. Outros estudos indicaram a redução do número e da diversidade da fauna fecal nas amostras analisadas nos dias 1, 3 e 7 pós-tratamento de bovinos medicados com ivermectina, o que coincide com as maiores concentrações detectadas (IGLESIAS et al., 2006). Efeitos semelhantes foram observados para a doramectina e a abamectina (KOLAR et al., 2006).

Visto que a maior parte do resíduo veiculado pelos alimentos é a droga inalterada, faz-se necessário implementar metodologia mais adequada para monitoramento seguro da presença da droga, assim como para obtenção de dados de exposição à droga, visando ao estabelecimento do risco à saúde dos consumidores. Existe grande variação de resultados em razão da dose e da via de administração das drogas, do tempo do tratamento, do excipiente utilizado, da solubilidade e de outros fatores. Resultados obtidos por Flajs et al. (2005) indicaram variação dentro da própria raça animal, isso por causa das diferenças individuais na taxa de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação da droga. Os autores observaram também variações entre raças de ovelhas, em virtude das diferenças de peso corporal, taxa de gordura, condições fisiológicas, nutricionais, etc. Esses resultados mostram a importância de investigações de farmacocinética nas raças mais utilizadas na caprinocultura de leite no Brasil. Avaliações de diferentes modelos, com a finalidade de aumentar a disponibilidade sistêmica das drogas antiparasitárias, também são de grande interesse (BALLEN T et al., 2007).

Os riscos para o consumidor, quando o produtor não utiliza corretamente as drogas de uso veterinário, decorrem de uma barreira muito insignificante entre a aplicação do produto e a contaminação do alimento (CERQUEIRA, 2003). Dessa forma, é importante disponibilizar informações claras aos produtores com relação às drogas liberadas, às doses recomendadas, ao período de carência e às consequências do uso indevido. Apesar de o uso da ivermectina não ser recomendado, alguns laboratórios têm lançado produtos com administração *pour-on* caracterizados por carência zero em vacas lactantes. Tal contraste é motivo de preocupação, pois informações tão diferentes acabam por confundir tanto técnicos quanto produtores, aumentando os riscos para o consumidor.

COMO EVITAR RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS NOS PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL

Para a realização do controle da qualidade do leite e da carne produzidos em uma propriedade, pode-se implantar um sistema de registro do uso de medicamentos conforme recomendação de Burton et al. (2001). Esse sistema funciona como uma ferramenta de monitoramento e prevenção de resíduos, já que qualquer falha pode provocar a contaminação do conteúdo de todo o tanque de leite,

se o período de carência em um único animal for negligenciado. Algumas sugestões do sistema de registro são:

- Marcar todas os animais tratados com um sinal visível dos dois lados do corpo, durante todo o período de carência do produto.
- Registrar em uma planilha o nome da droga, data de aplicação, dose, período de carência para o leite e para a carne segundo a bula, nome ou número do animal tratado, região corporal onde o animal recebeu o tratamento, via de administração e, ainda, informações adicionais sobre o princípio ativo utilizado.
- Utilizar somente medicamentos aprovados para animais em lactação, por causa do risco que envolve o não cumprimento desse procedimento.
- Trabalhar esse sistema de forma participativa, de modo que qualquer pessoa que trabalhe com os animais tenha acesso à planilha com os registros e entenda as informações e o processo de prevenção.
- Ficar atento a outros pontos da propriedade que podem ser fonte de contaminação por resíduos de drogas: instalações dos animais (cama ou palha e madeiras tratadas), equipamentos, água e alimento (origem e local de armazenamento de ambos).
- Respeitar a dose recomendada segundo o peso do animal, aferir pistolas dosificadoras periodicamente e não enviar animais para o abate antes do término do período de carência.

Essas medidas aplicam-se tanto a antibióticos, sulfas e anti-inflamatórios, como a antiparasitários, e sua adoção contribui de maneira efetiva para a redução do risco de contaminação do leite e da carne, pois a abordagem do problema prevê ações planejadas dentro do processo de produção. Além disso, deve-se levar em consideração que o descarte do produto de origem animal com resíduos pode gerar contaminação ambiental e prejuízos para o produtor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notória a importância da área de controle de resíduos de anti-helmínticos para garantir a segurança do alimento aos consumidores. A avaliação da farmacocinética das drogas nos animais em lactação e a determinação dos níveis de resíduos no leite de cabra são conhecimentos que devem ser adquiridos, visto que há diferenças na fisiologia de bovinos, caprinos e ovinos. Os dados científicos a serem gerados são importantes para a orientação futura em medicina veterinária, assim como para as ações de transferência de boas práticas agropecuárias, relacionadas ao manejo parasitário, aos produtores. Pesquisas com o objetivo de desenvolver metodologias mais práticas e de menor custo para a detecção de resíduos antiparasitários também podem ser consideradas prioritárias na área de segurança do alimento, pois disponibilizariam uma ferramenta importante para os serviços de inspeção sanitária.

REFERÊNCIAS

AHID, S. M.; CAVALCANTE, M. D. A.; BEZERRA, A. C. D. S.; SOARES, H. S.; PEREIRA, R. H. M. A. Eficácia anti-helmíntica em rebanho caprino no estado de Alagoas, Brasil. **Acta Veterinaria Brasílica**, Mossoró, v. 1, n. 2, p. 56-59, 2007.

ALVINERIE, M.; GALTIER, P. Pharmacology and toxicology of antiparasitic drugs in animal husbandry. **Deuxiemes Rencontres Autour des Recherches sur les Ruminants**, Paris, p. 259-263, 1995.

ALVINERIE, M.; LACOSTE, E.; SUTRA, J. F.; CHARTIER, C. Some pharmacokinetic parameters of eprinomectin in goats following pour-on administration. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 23, p. 449-455, 1999b.

ALVINERIE, M.; SUTRA J. F.; TOUTAIN, P. L. Résidus d'Ivermectine dans le lait chez la vache laitière traitée pendant la période de tarissement avec la posologie recommandée par l'Autorisation de Mise sur le Marché. **Revue de Médecine Vétérinaire**, Toulouse, v. 148, n. 2, p. 115-116, 1997.

ALVINERIE, M.; SUTRA, J. F.; GALTIER, P. Ivermectin in goat plasma and milk after subcutaneous injection. **Veterinary Research**, Paris, v. 24, p. 288-291, 1993.

ALVINERIE, M.; SUTRA, J. F.; GALTIER, P.; MAGE, C. Pharmacokinetics of eprinomectin in plasma

and milk following topical administration to lactating dairy cattle. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 67, p. 229-232, 1999a.

ALVINERIE, M.; SUTRA, J. F.; GALTIER, P.; TOUTAIN, P. L. Determination of ivermectin in milk by high performance liquid chromatography. **Annales de Recherches Vétérinaires**, Paris, v. 18, p. 269-274, 1987.

AMARANTE, A. F. T.; BRICARELLO, P. A.; ROCHA, R.A.; GENNARI, S. M. Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France lambs to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 120, p. 91-106, 2004.

ANASTASIO, A.; VENEZIANO, V.; CAPURRO, E.; RINALDI, L.; CORTESI, M. L.; RUBINO, R.; DANAHER, M.; CRINGOLI, G. Fate of eprinomectin in goat milk and cheeses with different ripening times following pour-on administration. **Journal of Food Protection**, Ames, v. 68, n. 5, p. 1097-1101, 2005.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de origem Animal – PAMVét. **Relatório 2002/2003**: monitoramento de resíduos em leite exposto ao consumo (1º e 2º. Anos de atividades). 31 p. Disponível em: <www.anvisa.gov.br/ALIMENTOS/pamvet/relatorio_02_03.pdf>. Acesso em: 11 fev. 2005.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de origem Animal – PAMVét. **Relatório 2004/2005**: monitoramento de resíduos em leite exposto ao consumo. Disponível em: <www.anvisa.gov.br/ALIMENTOS/pamvet/relat%F3rio_leite_2004-05.pdf>. Acesso em: 3 mar. 2006.

AROSEMENA, N. A. E.; BEVILÁQUA, C. M. L.; MELO, A. C. F. L.; GIRÃO, M. D. Seasonal variations of gastrointestinal nematode in sheep and goats from semi-árid areas in Brazil. **Revue de Médecine Vétérinaire**, Toulouse v. 150, p. 873-876, 1999.

BALLENT, M.; LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; SALLOVITZ, J.; LANUSSE, C. Involvement of P-glycoprotein kinetic behaviour in sheep: itraconazole-mediated changes on gastrointestinal disposition. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 30, p. 242-248, 2007.

BORGES, C. H. P. Custos de produção do leite de cabra na região Sudeste do Brasil. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE CAPRINOS E OVINOS DE CORTE; SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE O AGRONEGÓCIO DA CAPRINOCULTURA LEITEIRA, 2., 2003. João Pessoa. **Anais...** João Pessoa: Emepa, 2003. v. 2, p. 1-14.

BRASIL. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Instrução Normativa nº 56. Composição e requisitos físicos, químicos e microbiológicos do leite cru tipo A e pasteurizado tipo A. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, Seção 1, p. 10, 8 dez. 1999.

BURTON, C. H.; RICHARDSON, C. W.; STOUT, J. D. **Avoid drug residues in milk and meat**. [Columbus]: Ohio State University, 2001. 3 p. (OSU Extension Facts, F-4270).

CARCELES, C. M.; DIAZ, M. S.; VIVENTE, M. S.; SUTRA, J. F.; ALVINERIE, M.; ESCUDERO, E. Milk kinetics of moxidectin and doramectin in goats. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 70, p. 227-231, 2001.

CERKVENIK, V.; DOGANOC, D. Z.; PERKO, B.; ROGELJ, I.; BEEK, W. M. J.; KEUKENS, H. J.; SKUBIC, V.; GACNIK, K. S.; KOSOROK, M. D. Residues of ivermectin in sheep milk products. In: CONFERENCE ON RESIDUES ON VETERINARY DRUGS IN FOOD, 4., 2000, Veldhoven. **Anais...** Veldhoven: Euroresidue, 2000. p. 266-270. Disponível em: <http://www.euroresidue.nl/ER_IV/Contributions%20A-H/idx.htm>. Acesso em: 29 fev. 2008.

CERKVENIK, V.; GRABNAR, I.; SKUBIC, V.; DOGANOC, D. Z.; BEEK, W. M. J.; KEUKENS, H. J.; KOSOROK, M. D.; POGACNIK, M. Ivermectin Pharmacokinetics in lactating sheep. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 104, p. 175-185, 2002.

CERQUEIRA, M. M. O. P. Resíduos de drogas veterinárias no leite e suas repercussões em saúde pública. CONGRESSO PERNAMBUCANO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 5.; SEMINÁRIO NORDESTINO DE CAPRINO-OVINOCULTURA, 6., 2003, Recife. **Anais...** Recife: Sociedade Pernambucana de Medicina Veterinária, 2003. p. 31-41.

- CHAGAS, A. C. S.; VIEIRA, L. S.; ARAGÃO, W. R.; NAVARRO, A. M. C.; VILLELA, L. C. V. Anthelmintic action of eprinomectin in lactating Anglo-Nubian goats in Brazil. **Parasitology Research**, Berlin, v. 100, p. 391-394, 2007.
- CHIU, S. H. L.; GREEN, M. L.; BAYLIS, F. P.; ELINE, D.; ROSEGAY, A.; MERIWETHER JACOB, T. A. Absorption, tissue distribution and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep and rat. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, Washington, v. 38, p. 2072-2078, 1990.
- CODEX ALIMENTARIUS. **Codex committee sobre resíduos de drogas veterinárias em alimentos**. Comentários da Comunidade Européia sobre drogas veterinárias sem CDA/LMR. CL 2004/50-RVDF. Disponível em: <http://200.155.39.9/igcertdown/Manuais_e_Outros/LISTA_1-SUBSTANCIAS_COM_LMR.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2008.
- CORDEIRO, P. R. C. A cadeia produtiva do leite de cabra. In: CONGRESSO PERNAMBUCANO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 5.; SEMINÁRIO NORDESTINO DE CAPRINO-OVINOCULTURA, 6., 2003, Recife. **Anais...** Recife: Sociedade *Pernambucana de Medicina Veterinária*, 2003. p. 171-187.
- CORDEIRO, P. R. C. A Importância da Cadeia Produtiva da Caprinocultura de Leite na Geração de Emprego e Renda. In: SEMINÁRIO NORDESTINO DE PECUÁRIA – PECNORDESTE, 9., 2005. Fortaleza. **Anais...** Fortaleza: FAEC, 2005. p. 100-104. 1 CD-ROM.
- CRINGOLI, G.; RINALDI, L.; VENECIANO, V.; CAPELLI, G. Efficacy of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematode infections in sheep. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 112, p. 203-209, 2003.
- CRINGOLI, G.; RINALDI, L.; VENECIANO, V.; RUBINO, R. Effectiveness of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematodes of naturally infected goats. **Small Ruminant Research**, Amsterdam, v. 55, p. 209-213, 2004.
- DANAHER, M.; HOWELLS, L. C.; CROOKS, S. R. H.; CERKVENIK-FLAJS, V.; O'KEEFFE, M. Review of methodology for the determination of macrocyclic lactone residues in biological matrices. **Journal of Chromatography B**, Amsterdam, v. 844, p. 175-203, 2006.
- DANAHER, M.; O'KEEFFE, M.; GLENNON, J. D. Determination of avermectin and avermectin-like compounds in tissue samples by high performance liquid chromatography. In: CONFERENCE ON RESIDUES ON VETERINARY DRUGS IN FOOD, 4., 2000, Veldhoven. **Anais...** Veldhoven: Euroresidue, 2000. p. 328-332. Disponível em: <www.euroresidue.nl/ER_IV/Contributions%20A-H/Danaher%20328-332.pdf>. Acesso em: 29 fev. 2008.
- DUPUY, J.; CHARTIER, C.; SUTRA, J. F.; ALNINERIE, M. Eprinomectin in dairy goats: dose influence on plasma levels and excretion in milk. **Parasitology Research**, Berlin, v. 87, p. 294-298, 2001.
- DUPUY, J.; ECKHOUTTE, C.; SUTRA, J. F.; MAGE, C.; ALVINERIE, M. Lack of sex influence on the in vitro metabolism of ivermectin by hepatic microsomal preparations from cattle. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 23, n. 4, p. 223-227, 1999.
- FAO. Faostat agriculture data. **Agricultural production: live animals**: Disponível em: <<http://apps.fao.org>>. Acesso em: 21 jan. 2008.
- FLAJS, V. C.; GRABNAR, I.; ERZEN, N. K.; MARC, I.; POZGAN, U.; GOMBAC, M.; KOLAR, L.; POGACNIK, M. Pharmacokinetics of doramectin in lactating dairy sheep and suckling lambs. **Analytica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 529, p. 353-359, 2005.
- FLOATE, K. D.; FOX, A. S. Indirect effects of ivermectin residues across trophic levels: *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) and *Muscidifurax zaraptor* (Hymenoptera: Pteromilidae). **Bulletin of Entomological Research**, London, v. 89, n. 3, p. 225-229, 1999.
- GOMES, V.; LIBERA, A. M. M. P. D.; MADUREIRA, K. M.; ARAÚJO, W. P. Influência do estágio de lactação na composição do leite de cabras (*Capra hircus*). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 41, p. 339-342, 2004.
- IGLESIAS, L. E.; SAUMELL, C. A.; FERNÁNDEZ, A. S.; FUSÉ, L. A.; LIFSCHITZ, A. L.; RODRÍGUEZ, E. M.; STEFFAN, P. E.; FIEL, C. A. Environmental impact of ivermectin excreted by cattle treated in autumn on dung fauna and degradation of faeces on pasture. **Parasitology Research**, Berlin, v. 100, n. 1, p. 93-102, 2006.

- IMPERIALE, F.; LIFSCHITZ, A.; SALLOVITZ, J.; VIRKEL, G.; LANUSSE, C. Comparative, depletion of ivermectin and moxidectin milk residues in dairy sheep after oral and subcutaneous administration. **Journal of Dairy Research**, Cambridge, v. 71, p. 427-433, 2004.
- IVO, F. Paraíba é maior produtor de leite de cabra do País. **Agência Sebrae de Notícias**: os pequenos negócios em pauta, 6 nov. 2007. 3 p. Disponível em: <asn.interjornal.com.br/noticia_pdf.kmf?noticia=6652641>. Acesso em: 21 jan. 2008.
- JECFA. **Summary of evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA 1956-2007)**. Disponível em <http://jecfa.ilsa.org/search.cfm>. Acesso em: 21 jan. 2008.
- JIANG, H.; SHUANGYANG, D.; XU, F.; ZHAO, S.; HE, J. LIU, J.; HOU, X.; SHEN, J. Determination of eprinomectin in bovine urine and feces using HPLC with fluorescence detection. **Chromatographia**, Braunschweig, v. 66, n. 5/6, p. 411-414, 2007.
- KOLAR, L.; FLAJS, V. C.; KUZNER, J.; MARC, I.; POGACNIK, M.; BIDOVEC, A.; GESTEL, C. A. M. van; ERZEN, N. K. Time profile of abamectin and doramectin excretion and degradation in sheep faeces. **Environmental Pollution**, Essex, v. 144, p. 197-202, 2006.
- LANUSSE, C.; LIFSCHITZ, A. VIRKEL, G.; ALVAREZ, L.; SANCHEZ, S.; SUTRA, J. F.; GALTIER, P.; ALVINERIE, M. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 20, p. 91-99, 1997.
- LESPINE, A.; SUTRA, J.F.; DUPUY, J.; ALVINERIE, M. Eprinomectin in goat: assessment of subcutaneous administration. **Parasitology Research**, Berlin, v. 89, p. 120-122, 2003.
- LI, M. T. GUO, W. L.; ZHONG, F.; YAO, D. L. Study on ivermectin residues in goat milk. **Acta Veterinaria et Zootechnia Sinica**, Beijing, v. 24, p. 52-56, 1993.
- LOBATO, V. **Ivermectina**: Cinética de eliminação em bovinos, presença e estudo da sua estabilidade durante o processamento do leite. 110 f. 2001. Tese (Doutorado em Ciência de Alimentos), Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- MARTIN, R. J. Modes of action of anthelmintic drugs. **Veterinary Journal**, London, v. 154, p. 11-34, 1997.
- MARTIN, R. J.; ROBERTSON, A. P.; WOLSTENHOLME, A. J. Mode of action of the macrocyclic lactones. In: VERCRUYSSSE, J.; REW, R. S. (Ed.) **Macrocyclic lactones and antiparasitic therapy**. Wallingford: CAB International, 2002. p. 125-162.
- MATTOS, M. J. T.; OLIVEIRA, C. M. B.; GOUVEIA, A. S.; ANDRADE, C. B. *Haemochus* resistente à lactona macrocíclica em caprinos naturalmente infectados. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 3, p. 879-883, 2004.
- MELO, A. C. F. L.; REIS, I. F.; BEVILAQUA, C. M. L.; VIEIRA, L. S.; ECHEVARRIA, F. A. M.; MELO, L. M. Nematódeos resistentes a anti-helmíntico em rebanhos de ovinos e caprinos do estado do Ceará, Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 2, p. 339-344, 2003.
- MESQUITA, M.; HEES, S. J. Teste comparativo da eficácia de ivermectina oral em caprinos perante um outro anti-helmíntico de uso rotineiro. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, v. 66, p. 23-26, 1992.
- NERO, L. A.; MATTOS, M. R.; BELOTI, V.; BARROS, M. A. F.; NETTO, D. P.; PINTO, J. P. A. ANDRADE, N. J.; SILVA, W. P.; FRANCO, B. D. G. M. Hazards in non-pasteurized milk on retail sale in Brazil: prevalence of *Salmonella* spp, *Listeria monocytogenes* and chemical residues. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 35, p. 211-2115, 2004.
- NOGUEIRA, E. A.; MELLO, N. T. C. Diagnóstico sócio-econômico da caprinocultura no Sudoeste Paulista. **Informações Econômicas**, São Paulo, v. 35, n. 8, p. 67-70, 2005.
- PINHEIRO, R. R.; GOUVEIA, A. M. G.; ALVES, F. S. F.; HADDAD, J. P. A. Aspectos epidemiológicos da caprinocultura cearense. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 52, n. 5, p. 534-543, 2000.
- POLLMEIER, M.; MAIER, S.; MORIARTY, K.; DEMONTIGNY, P. High-performance liquid

- chromatographic assay for the determination of a semisynthetic avermectin analog (eprinomectin) in bovine milk at parts per billion levels-method development and validation. **Journal of Chromatography**, Amsterdam, v. 772, p. 99-105, 2002.
- RAMBOZZI, L.; RIMELLA, R.; CURCIO, A.; SALA, L.; ROSSI, L. Field efficacy of minidosed eprinomectin against *Hypoderma* spp. in dairy cattle. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 135, p. 89-91, 2006.
- REIG, M.; TOLDRÁ, F. Veterinary drug residues in meat: concerns and rapid methods for detection. **Meat Science**, Barking, v. 78, p. 60-67, 2008.
- ROUDAUT, B. Multiresidue method for determination of avermectin and moxidectin residues in the liver using HPLC with fluorescence detection. **Analyst**, London, v. 123, p. 2541-2544, 1998.
- RUYCK, H. D.; RENTERGHEM, R. V.; RIDDER, H. D.; BRABANDER, D. D. Determination of anthelmintic residues in milk by high performance liquid chromatography. **Food Control**, Oxford, v. 11, p. 165-173, 2000.
- SCOTT, E. W.; KINABO, L. D.; MCKELLAR, Q. A. Pharmacokinetics of ivermectin after oral or percutaneous administration to adult milking goats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 11, p. 288-291, 1990.
- SEAGRI. Secretaria da Agricultura do Estado do Ceará. **Combatendo a desnutrição e desenvolvendo a cadeia do leite do Ceará**. Disponível em: <<http://www.seagri.ce.gov.br/leite/leiteesaude.htm>>. Acesso em: 21 jan. 2008.
- SHOOP, W. L.; DEMONTIGNY, P.; FINK, D. W.; WILLIAMS, J. B.; MROZIK, H.; FISHER, M. H.; SKELLY, B. J.; TURNER, M. G. Efficacy in sheep and pharmacokinetics in cattle that led to the selection of eprinomectin as a topical endectocide for cattle. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 26, p. 1227-1235, 1996.
- SILVA, A. V.; CUNHA, E. L. P.; MEIRELES, L. R.; GOTTSCHALK, S.; MOTA, R. A.; LANGONI, H. Toxoplasmose em ovinos e caprinos: estudo soropidemiológico em duas regiões do estado de Pernambuco, Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 1, p. 115-119, 2003.
- SINDAN. Sindicato Nacional das Indústrias de Produtos para Saúde Animal. **Informações**: mercado veterinário. Disponível em: <<http://www.sindan.org.br/sd/sindan/index.html>>. Acesso em: 21 jan. 2008.
- SOUZA, N. Caprinocultura em plena expansão. **Jornal O Estado de São Paulo**, São Paulo, 9 nov. 2005. Seção Agrícola G9.
- SOUZA, S.V.C.; SILVA, G.; DINIZ, M.H.G.M.; SANTOS, E.V.; LIMA, J.A.; TEODORO, J.C. Determinação de resíduos de avermectinas em fígado bovino por cromatografia líquida de alta eficiência. **Ciência de Tecnologia de Alimentos**, v. 23, n. 1, p. 54-58, 2003.
- SUAREZ, V. H. Helminthic control on grazing ruminants and environmental risks in South America. **Veterinary Research**, Paris, v. 33, p. 563-573, 2002.
- TURNIPSEED, S. B.; ROYBAL, J. E.; ANDERSEN, W. C.; KUCK, L. R. Analysis of avermectin and moxidectin residues in milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using an atmospheric pressure chemical ionization/atmospheric pressure photoionization source. **Analytica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 529, p. 159-165, 2005.
- WARDHAUGH, K. G.; MAHON, R. J.; AXELSEN, A.; ROWLAND, M. W.; WANJURA, W. Effects of ivermectin residues in sheep dung on the development and survival of the bushfly, *Musca vetustissima* Walker and a scarabaeine dung beetle, *Euoniticellus fulvus* Goeze. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 48, n. 1-4, p. 139-57, 1993.
- WHO. World Health Organization. **Evaluation of certain veterinary drug residues in food** Geneva, 1993. 62 p. (WHO. Technical Report Series, 832). Fortieth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.
- WHO. World Health Organization. **Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food** Geneva, 1991. 227 p. (WHO. Additives Series, 27). Thirty-sixth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

YAMAKI, M.; BERRUGA, M. I.; ALTHAUS, R. L.; MOLINA, M. P.; MOLINA, A. Occurrence of antibiotic residues in milk from Manchega ewe dairy farm. **Journal of Dairy Science**, Cambridge, v. 87, p. 3132-3137, 2004.