

Resíduos de medicamentos

Prescrição medicamentosa em animais de produção: importância do cumprimento do período de carência

Helenice de Souza Spinosa CRMV SP 1.798

Resumo: O médico-veterinário pode prescrever medicamentos tanto registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como aqueles registrados no Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA). Contudo em animais de produção só podem ser empregados produtos de uso veterinário, os quais são registrados no MAPA, e na bula desses produtos deve constar o período de carência. Essa informação garante que quando esta medicação é empregada na dose e via de administração indicadas na bula, o produto de origem animal, obtido do animal tratado, não apresenta nível(is) de importância toxicológica, isto é, não é ultrapassado o limite máximo de resíduo (LMR). Embora o MAPA venha alertando para a obediência ao período de carência quando da administração de medicamentos veterinário em animais de produção, há ainda a ocorrência de violações, o que torna o produto de origem animal impróprio para o consumo. Assim, tanto a empresa fabricante do medicamento veterinário, o médico-veterinário prescritor do medicamento, bem como o produtor rural que faz uso do produto veterinário devem zelar para que resíduos perigosos à saúde humana e animal não estejam presentes em produtos de origem animal.

Palavras-chave: produto veterinário; período de retirada; LMR; IDA; NOAEL.

Sobre a prescrição médico-veterinária

O médico-veterinário pode prescrever aos animais tanto medicamentos registrados no Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como aqueles registrados no Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA).

A ANVISA registra medicamentos destinados aos seres humanos, os quais passam por várias etapas que envolvem desde a submissão de documentos da empresa solicitante, estudos de eficácia, de segurança e clínicos do medicamento, para então chegar na avaliação final e aprovação. A partir da concessão do registro, o medicamento pode ser disponibilizado para o consumidor, sendo este válido por um período tempo e que deve ser renovado periodicamente para poder continuar a ser comercializado. Em geral, o médico-veterinário prescreve esses medicamentos para animais de companhia, cães e gatos, devido a facilidade de aquisição pelo responsável do animal nas farmácias e drogarias que os comercializam. Neste caso, o profissional deve atentar-se às normativas da ANVISA para a prescrição desse medicamento.

O MAPA registra os medicamentos destinado aos animais e, da mesma forma que a ANVISA, a empresa solicitante do registro deve submeter os documentos necessários, dentre os quais envolvem estudos de farmacocinética, de eficácia, de segurança e clínicos para cada espécie-alvo que fará uso do medicamento proposto; feita a análise, a avaliação final e a aprovação, este poderá ser, então, comercializado. Após a concessão do registro, este deverá ser renovado periodicamente.

Vale destacar, neste momento, o que são produtos de uso veterinário; segundo a legislação brasileira, “os produtos de uso veterinário são toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos (grifo nosso), vacinas, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais” (BRASIL, 1969, 2012).

Cabe ao MAPA, dentre outras funções, registrar e fiscalizar os produtos de uso veterinário. O ato de registrar um produto de uso veterinário envolve a comprovação de que o produto, sendo usado conforme as informações de rotulagem, é eficaz de acordo com a indicação proposta, bem como seguro para a espécie alvo e para seres humanos que possam administrá-lo ou consumir produtos originados de um animal tratado, como a carne, o leite, os ovos e o mel. Além disso, o processo produtivo para fabricação do produto de uso veterinário deve ser rastreável, reproduzível e validado, de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação (BPFs) (CORDEIRO; KINDLEIN; SCHAPER, 2022).

Quanto a fiscalização, é feita considerando o Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, que aprovou o “Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem”, sendo estabelecido que todo produto de uso veterinário deve ser registrado e fiscalizado pelo MAPA, devendo cumprir com as mais exigentes normas de qualidade, matérias-primas, processos de produção e de produtos terminados, para o qual se tomam por referência aquelas reconhecidas internacionalmente (BRASIL, 2004).

Nesse mesmo Decreto, no seu “Capítulo VII – Da Rotulagem”, em particular, o Art. 39 que define os “dizeres que devem constar na bula, rótulo-bula, cartucho-bula, rótulo e cartucho ou invólucro” e, em particular, menciona no inciso VIII o “período de carência (quando existir)”. Portanto, trata-se de informação obrigatória e relevante quando se trata de uso em animais de produção.

Deve ser mencionado, ainda, a Instrução Normativa Nº 11/2005 do MAPA (BRASIL, 2005) que estabelece: “Art. 4º - Fica proibida a manipulação, e dispensação de preparações magistrais e oficiais, para uso em bovinos, bubalinos, suínos,

caprinos, ovinos, aves, peixes e outras espécies utilizadas na alimentação humana, bem como de produtos veterinários de natureza biológica”. Portanto, em animais de produção o médico-veterinário não pode prescrever as preparações magistrais e oficinais, e os estabelecimentos que manipulam produtos de uso veterinário devem estar registrado MAPA, atendendo, assim, a legislação vigente. Fica, pois, evidente, que nessas preparações não é possível garantir período de carência.

Sobre o período de carência

O período de carência (ou de retirada, de depleção, de depuração) é o intervalo de tempo entre a suspensão da administração do produto veterinário até o momento em que os resíduos de relevância toxicológica, sejam iguais ou inferiores aos Limites Máximos de Resíduos (LMRs) estabelecidos, e assim sendo é permitido o abate, a colheita de leite, ovos ou mel.

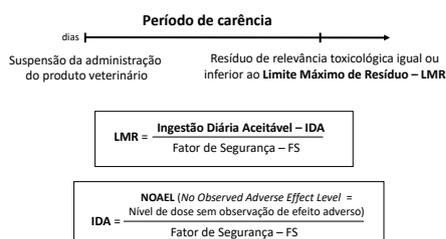
Deve-se destacar que o período de carência é definido pela empresa detentora do registro do produto veterinário, embasada nos estudos de farmacocinética na espécie-alvo, os quais foram apresentados ao MAPA, garantindo que quando esta medicação é empregada na dose e via de administração indicadas na bula, o produto de origem animal obtido do animal tratado não apresenta nível(is) de importância toxicológica.

Por sua vez, a agência reguladora no Brasil que define o LMR de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal é a ANVISA. Assim, atentando-se que o uso de medicamentos veterinários pode deixar resíduos nos alimentos de origem animal (como carne, leite, ovos, mel), configurando-se num perigo químico, se estabelece uma tolerância para a saúde humana, cujo valor é definido a partir de uma avaliação de risco (para detalhes, veja RDC N°19/2019). Essa tolerância, definida como LMR, é considerada sem efeitos adversos à saúde humana mesmo se ingerida diariamente ao longo da vida.

A Figura 1 mostra a relação entre o período de carência com o LMR. Este último, por sua vez, é obtido dividindo-se a Ingestão Diária Aceitável (IDA) por um fator de segurança (FS), que geralmente é 10. A IDA é a quantidade estimada de substância presente nos alimentos que pode ser ingerida diariamente ao longo da vida, sem oferecer risco apreciável à saúde do consumidor, expressa em miligrama de substância por quilograma de peso corpóreo (mg/kg p.c.).

Período de carência

Figura 1 – Período de carência (intervalo de tempo, geralmente, em dias) e os parâmetros relacionados a sua determinação.



A IDA é obtida considerando a NOAEL (**No Observed Adverse Effect Level** – Nível de dose sem observação de efeito adverso) dividido por um FS. O nível de dose sem observação de efeito adverso é obtido a partir de estudos toxicológicos que incluem os ensaios de genotoxicidade; toxicidade aguda; toxicidade de doses repetidas; toxicidade sobre a reprodução (multigeração); toxicidade sobre o desenvolvimento; e toxicidade crônica ou carcinogenicidade. Todos esses estudos toxicológicos são apresentados quanto a empresa solicita o registro do produto junto ao MAPA e também ficam à disposição da ANVISA para a avaliação do risco à saúde humana [para mais detalhes, veja “Orientações para a elaboração de Relatório técnico-científico (RTC) para avaliação de risco de medicamentos veterinários” – ANVISA, 2021].

Esses valores de referência aqui mencionados são definidos por comitês internacionais, nos quais o Brasil tem participação e é signatário.

Vale mencionar que, recentemente, a ANVISA publicou normativas referentes os LMR de medicamentos veterinários, sendo duas delas: 1) Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 730 de 2022 que “Dispõe sobre a avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários, os limites máximos de resíduos (LMR) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade”; e 2) Instrução Normativa - IN N° 162, de 2022 que “Estabelece a ingestão diária aceitável (IDA), a dose de referência aguda (DRfA) e os limites máximos de resíduos (LMR) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal”.

A ANVISA disponibiliza também o [“Painel de Limites Máximos de Resíduos de Medicamentos Veterinários em alimentos de origem animal”](#) onde é possível consultar os LMR de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal, a IDA, a espécie animal, dentre outros parâmetros de interesse (ANVISA, 2024).

O MAPA, por sua vez, utiliza o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes – PNCRC/Animal como ferramenta para o gerenciamento de risco com o objetivo de promover segurança química dos alimentos de origem animal produzidos no Brasil. O MAPA destaca que **“No âmbito do programa são elaborados planos anuais de amostragem e teste de ovos, leite e mel encaminhados para processamento e animais encaminhados para abate em estabelecimentos sob Inspeção Federal. Os testes incluem ampla gama de drogas veterinárias autorizadas (para as quais é testado o atendimento dos limites aplicáveis) e proibidas (incluindo hormônios), agrotóxicos, contaminantes inorgânicos, micotoxinas e dioxinas”** (BRASIL, 2024).

Os resultados do último PNCRC/Animal divulgado, referente ao ano de 2023, estão sumarizados no Quadro 1. Assim, nota-se que a grande maioria dos resultados não-conformes detectados são de produtos de uso veterinário dos grupos dos antimicrobianos e dos antiparasitários; no caso de pescado de cultivo e mel, constatou-se a presença de substâncias químicas não permitidas (sem LMR).

Acrescente-se, ainda, que embora a ocorrência de amostras violadas seja baixa (a maior delas foi inferior a 3 % de amostras coletadas), ela existe trazendo risco ao consumidor, pois o produto de origem animal se encontra impróprio para o consumo humano, devendo ser descartado.

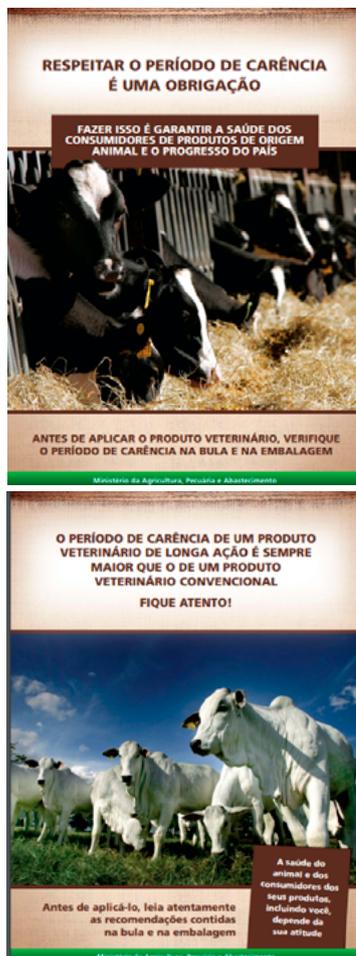
Vale ressaltar que, embora o MAPA venha alertando para a obediência ao período de carência quando da

administração de medicamentos veterinário em animais de produção (Figura 2), há ainda a ocorrência de violações. Nestes casos, como as amostras são coletadas pelo Serviço de Inspeção Federal é possível a rastreabilidade da propriedade rural de procedência, identificar as causas da violação, aplicar eventuais sanções administrativas e o controle do risco de novas violações.

Quadro I - Resultados não-conformes detectados no Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes – PNCRC/Animal, extraídos do relatório do ano de 2023.

Espécie/Categoria animal amostrada	Substância violada	Limite máximo de resíduo – LMR	Nº total de amostras analisadas/Nº de amostras violadas e % de amostras
Bovino abatido	Abamectina	100 µg/kg	611/2 (0,33%)
	Doramectina	100 µg/kg	611/2 (0,33%)
	Metenolona	Ausência	542/1 (0,18%)
	Fipronil	100 µg/kg	611/3 (0,49%)
Aves de corte	Decoquinato	10 µg/kg	603/1 (0,17%)
	Doxiciclina	600 µg/kg (Rim); 100 µg/kg (Músculo)	1.111/1 (0,09%)
	Enrofloxacino	100 µg/kg	605/1 (0,16%)
Suíno abatido	Abamectina	10 µg/kg	182/1 (0,55%)
	Marbofloxacino	150 µg/kg	605/1 (0,16%)
	Fipronil	10 µg/kg	182/1 (0,55%)
	Ractopamina	40 µg/kg (Fígado); 10 µg/kg (Músculo)	241/1 (0,41%)
Leite	Florfenicol	10 µg/L	624/1 (0,16%)
	Oxitetraciclina	100 µg/L	624/1 (0,16%)
	Tilmicosina	50 µg/L	624/1 (0,16%)
	Doramectina	15 µg/L	307/2 (0,65%)
	Penicilina G	4 µg/L	624/1 (0,16%)
	Meloxicam	15 µg/L	65/1 (1,54%)
	Clorpirifós	20 µg/L	166/1 (0,60%)
Ovos	Levamisol	2,5 µg/kg	456/1 (0,22%)
	Mebendazol	10 µg/kg	456/2 (0,44%)
	Fipronil + fipronil sulfona	20 µg/kg	456/12 (2,63%)
	Fipronil (molécula-mãe)	20 µg/kg	66/1 (1,51%)
	Ciprofloxacino	10 µg/kg	325/2 (0,61%)
	Enrofloxacino	10 µg/kg	325/1 (0,31%)
	Doxiciclina	10 µg/kg	325/2 (0,61%)
Pescado de cultivo	Nitrofurazona	Ausência	75/1 (1,33%)
	Leuco verde malaquita	Ausência	137/1 (0,73%)
Mel	Nitrofurazona	Ausência	62/1 (1,61%)

Fonte: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/producao-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/para-o-sitio-pncrc-2023-portugues.pdf>. Acesso em 31 de julho de 2024.



Finalizando, em animais de produção é fundamental que haja o cumprimento do período de carência quando se administra um produto de uso veterinário para que não se ultrapasse o LMR. Assim, todos os elos unidos, a empresa fabricante do medicamento veterinário, o médico-veterinário prescriptor do medicamento e o produtor rural que faz uso do produto veterinário devem zelar para que resíduos perigosos à saúde humana e animal não estejam presentes em produtos de origem animal.

Referências

1. ANVISA. Instrução Normativa - IN N° 162, de 1° de julho de 2022 que "Estabelece a ingestão diária aceitável (IDA), a dose de referência aguda (DRfA) e os limites máximos de resíduos (LMR) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal". Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/instrucao-normativa-anvisa-2022_162.pdf. Acesso em 23 de julho de 2024.
2. ANVISA. Orientações sobre avaliação de risco de medicamentos veterinários. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/alimentos/manuais-guias-e-orientacoes/orientacoes_rtc_medicamentos_veterinarios_13_ago_20.pdf/view. Acesso em 31 de julho de 2024.
3. ANVISA. [Painel de Limites Máximos de Resíduos de Medicamentos Veterinários em alimentos de origem animal](#). 2024. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrjoiOTg4N>
4. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 730, de 1° de julho de 2022 que "Dispõe sobre a avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários, os limites máximos de resíduos (LMR) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade". Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_730_2022.pdf/0dfa65ac-4176-414b-a130-564dac564e44. Acesso em 23 de julho de 2024.
5. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 328, de 19 de dezembro de 2019 que "Dispõe sobre a avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade". Disponível em: https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/sau.delegis/anvisa/2019/rdc0328_19_12_2019.pdf. Acesso em 23 de julho de 2024.
6. BRASIL. Decreto-Lei n° 467, de 13 de fevereiro de 1969. Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. 1969. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/legislacao-1/decreto-lei-e-lei/decreto-lei-no-467-de-13-02-1969.pdf/view>. Acesso em 17/0/2024.
7. BRASIL. Decreto n° 5.053, de 22 de abril de 2004. Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras Providências. 2004. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/legislacao-1/decreto-lei-e-lei/decreto-federal-no-5053-de-22-04-2004.pdf/view>. Acesso em 17/07/2024.
8. BRASIL. Lei n° 12.689, de 19 de julho de 2012. Altera o Decreto-Lei n° 467, de 13 de fevereiro de 1969, para estabelecer o medicamento genérico de uso veterinário; e dispõe sobre o registro, a aquisição pelo poder público, a prescrição, a fabricação, o regime econômico-fiscal, a distribuição e a dispensação de medicamentos genéricos de uso veterinário, bem como sobre a promoção de programas de desenvolvimento técnico-científico e de incentivo à cooperação técnica para aferição da qualidade e da eficácia de produtos farmacêuticos de uso veterinário. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2012/Lei/L12689.htm#art1. Disponível em 17/07/2024.
9. BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA. Plano de Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes PNCRC / Animal. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>. Acesso em 24 de julho de 2024.0
10. BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Instrução Normativa N° 11 de 8 de junho de 2005. Disponível em: <https://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=visualizarAtoPortalMapa&chave=989875967>. Acesso em 30 de julho de 2023.
11. CORDEIRO, B.A.B.; KINDLEIN, G.; e SCHAPER, L.C. Registro de Produto de Uso Veterinário. In: SPINOSA, H. S., GORNIACK, S. L. e BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 7. ed. Rio de Janeiro. Editora: Guanabara. 2022. p.23-46.